

Analiza Problemu Decyzyjnego

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem
w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2019 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
2.2 Rozpoznanie	20
2.3 Rokowanie	29
2.4 Epidemiologia	29
2.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.6 Wpływ choroby na jakość życia	36
2.7 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	36
2.8 Leczenie DRP.....	37
2.8.1 Finansowanie leczenia DRP w Polsce	39
2.8.2 Wytyczne kliniczne	40
2.8.3 Wytyczne kliniczne krajowe	41
2.8.3.1 Polska Unia Onkologii	41
2.8.4 Wytyczne kliniczne zagraniczne	44
2.8.4.1 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	44
2.8.4.2 <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	45
2.8.4.3 <i>Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party</i>	47
2.8.4.4 <i>National Cancer Control Programme Guideline Development Group</i>	48
2.8.4.5 <i>London Cancer Alliance</i>	48
2.8.4.6 <i>American Society of Clinical Oncology</i>	49
2.8.4.7 <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	50
2.8.4.8 <i>European Society for Medical Oncology/ Japanese Society of Medical Oncology</i>	51
2.8.4.9 Wytyczne kanadyjskie.....	52
2.8.4.9.1 <i>Cancer Care Ontario</i>	52

2.8.4.9.2	<i>Saskatchewan Cancer Agency</i>	53
2.8.4.9.3	<i>British Columbia Provincial Health Services Authority</i>	54
2.8.4.9.4	<i>Alberta Health Services</i>	55
2.8.5	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	55
3	Wybór populacji docelowej.....	63
4	Liczebność populacji docelowej	65
5	Opis ocenianej interwencji – Tecentriq (atezolizumab)	66
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	67
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	76
6	Rekomendacje agencji HTA.....	77
6.1	Rekomendacje AOTMiT	77
6.2	Rekomendacje zagraniczne	78
7	Dobór komparatorów.....	81
8	Dobór punktów końcowych	83
9	Zakres analiz.....	84
9.1	Analiza kliniczna.....	84
9.2	Analiza ekonomiczna	85
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
10	Załączniki.....	88
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	88
10.1.1	Polskie wytyczne praktyki klinicznej.....	88
10.1.2	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	88
10.1.3	<i>Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party</i>	89
10.1.4	<i>American Society of Clinical Oncology</i>	90
10.1.5	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	91
10.1.6	<i>European Society of Medical Oncology</i>	92
10.2	Opis komparatora – schematy z udziałem etopozydu.....	94
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	101
10.3	Opis komparatora – schematy z udziałem karboplatyny.....	102
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	108
10.4	Opis komparatora – schematy z udziałem cisplatyny.....	109
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	114

10.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)	115
10.6	Wnioskowany program lekowy	131
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	135
	Spis Tabel	136
	Spis Wykresów	137
	Piśmiennictwo	138

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen rakowo-płodowy (z ang. <i>carcinoembryonic antigen</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zespół DIC (z ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>small cell lung cancer, SCLC</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Badanie bronchofiberoskopowe z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	Stadium rozległe DRP (z ang. <i>extensive disease</i>); synonim: <i>extensive stage</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia EORTC QLQ C30
ES	Stadium rozległe DRP (z ang. <i>extensive stage</i>); synonim: <i>extensive disease</i>
EUS	Ultrasonografia endoskopowa
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LD	Stadium ograniczone DRP (z ang. <i>limited disease</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>loss of heterozygosity</i>)
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>non-small cell lung cancer, NSCLC</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>central nervous system, CNS</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCHT	Radiochemioterapia
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Radiogram
SIADH	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (z ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>).
TK	Tomografia komputerowa
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) z rozpoznaniem w stadium rozległym, nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej, w ramach proponowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest uważany za najczęściej występujący nowotwór złośliwy na świecie. Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. w Polsce odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania. Umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

Drobnokomórkowy rak płuca jest jednym z podtypów morfologicznych nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34). Zgodnie z uproszczoną klasyfikacją zaproponowaną przez *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) wyróżnia się postać ograniczoną choroby (LD, z ang. *limited disease*) oraz postać rozległą (ED, z ang. *extensive*

disease). Szacuje się, że DRP stanowi około 15% zachorowań na nowotwory płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

W porównaniu do innych typów nowotworów płuc u chorych na DRP obserwuje się krótszy czas pomiędzy wystąpieniem objawów a diagnozą, jednak u około 70% chorych stwierdza się rozległą postać choroby już w momencie rozpoznania.

Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w innych typach nowotworów płuca. Na podstawie danych historycznych wiadomym jest, że mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u pacjentów z chorobą uogólnioną. Wskaźnik przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi zaledwie ≤ 2%.

Praktyka kliniczna

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca podstawową formą terapii jest chemioterapia – najczęściej stosuje się skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem. Leczenie trwa na ogół kilka miesięcy (4-6 cykli). Dodatkowo stosuje się radioterapię. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie chemioterapii związane jest z wykształcaniem się chemiooporności nieuchronnie prowadzącej do nawrotu choroby i rozwoju przerzutów odległych.

Z uwagi na bardzo agresywny przebieg kliniczny, złe rokowanie, ograniczone opcje terapeutyczne i wieloletni brak postępów w terapii, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.

Ostatnie dwudziestolecie nie przyniosło jakichkolwiek znaczących postępów w leczeniu DRP. Wydłużenia całkowitego przeżycia w rozpatrywanej grupie pacjentów nie udało się osiągnąć między innymi przy użyciu immunoterapii ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią, ani stosowanym w leczeniu podtrzymującym inhibitorem PD-1 - pembrolizumabem. Nadzieję na poprawę sytuacji chorych przyniosły dopiero pozytywne rezultaty badań oceniających skuteczność skojarzenia chemioterapii z nowoczesnym lekiem celowanym, inhibitorem PDL-1 – atezolizumabem.

Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczającym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1). Wnioskowany preparat wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

W leczeniu chemiowrażliwego nowotworu, jakim jest DRP, znamienne poprawę wyników leczenia, wynikającą z synergii działania, może przynieść strategia skojarzenia leku immunokompetentnego z aktywnymi w tym schorzeniu lekami cytotoksycznymi.

W badaniu III fazy *IMpower133* wykazano, że dodanie atezolizumabu do standardowej chemioterapii karboplatiną i etopozydem znamienne wydłuża czas przeżycia całkowitego chorych na DRP w stadium rozległym (HR = 0,70; co odpowiada redukcji ryzyka zgonu o 30%; mediana OS 12,3 vs 10,3 mies.) oraz istotnie zwiększa odsetek osób przeżywających 1 rok (51,7% vs 38,2%). Zastosowanie atezolizumabu wiąże się również ze znamienym wydłużeniem czasu do progresji choroby (HR = 0,75; co odpowiada redukcji ryzyka zgonu o 25%; mediana 5,2 miesiąca vs 4,3 miesiąca w grupie kontrolnej), przy profilu działań niepożądanych spójnym z dotychczas obserwowanym dla poszczególnych leków wchodzących w skład badanego schematu skojarzonego.

Dobór komparatorów

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na rozległą postać DRP stosowana jest głównie chemioterapia w schematach opartych na cisplatinie lub karboplatinie. Postępowanie takie jest w Polsce objęte refundacją. Ponadto z danych rejestrowych wynika, że terapią częściej stosowaną jest schemat z udziałem karboplatyny. Właściwy komparator dla ocenianej interwencji stanowi zatem chemioterapia w schemacie karboplatyna + etopozyd oraz dodatkowo, w schemacie cisplatylna + etopozyd.

Dobór populacji docelowej

W ramach wnioskowanego programu lekowego atezolizumab będzie podawany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w ramach I linii leczenia dorosłych chorych z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca:

[Redacted text block]

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu chorych na DRP w stadium rozległym. Ocena zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Roz-

porządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących atezolizumabu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) – chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym (IV wg klasyfikacji TNM) lub z nawrotem po radykalnej radiochemioterapii (IIIB wg klasyfikacji TNM);
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – Tecentriq (atezolizumab) stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jako I linia leczenia;
- Komparatory (C, z ang. *Comparison*) – chemioterapia w schematach: karboplatyna + etopozyd lub cisplatyna + etopozyd;

- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcomes*) – ocena skuteczności: OS, PFS, odpowiedź na leczenie, jakość życia, ocena bezpieczeństwa;
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego DRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumab jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Tecentriq w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia I linii zaawan-

sowanego DRP, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty

co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej, w ramach proponowanego programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Klasyfikacje

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (*ICD-10 2016*), natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (*ICD-11 2018*).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (*ICD-10 2016*) oraz ICD-11 (*ICD-11 2018*).

Symbol	Opis
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
2C25.0	Gruczolakorak oskrzeli lub płuc
2C25.1	<u>Rak drobnokomórkowy oskrzeli lub płuc</u>

Symbol	Opis
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc
2C25.3	Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokryne oskrzeli lub płuc
2C25.5	Nieokreślony nowotwór złośliwy nabłonka oskrzeli lub płuc
2C25.Y	Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raki drobnokomórkowe, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuc, w obrębie których wyróżnia się dodatkowe kategorie, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (*Jassem 2018, Travis 2015*).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
	rak drobnokomórkowy
	rak płaskonabłonkowy
rak niedrobnokomórkowy	rak gruczołowy
	rak wielkokomórkowy
	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	o raki z gruczołów typu śliniankowego
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego
	rakowiaki
	guzy mezenchymalne
nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

Rak płuca może zostać również klasyfikowany na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Tabela poniżej przedstawia aktualnie obowiązującą histologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (2015).

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) • Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) • Zmiany przedinwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynno-komórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakiowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakiowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) • Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Analizowany problem decyzyjny dotyczy pacjentów chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) z rozpoznaniem w stadium rozległym, nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością (*Krzakowski 2019*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (*Krzakowski 2019*). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej (*Jassem 2018*).

Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca z uwagi na substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym jest palenie. Ocenia się, że palenie czynne jest przyczyną około 90% zachorowań, natomiast palenie bierne około 1/3 zachorowań u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu oraz około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Uważa się także, że istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce może mieć zanieczyszczenie powietrza. Ryzyko zachorowania zwiększa ponadto ekspozycja na radon w domach (uzależnione jest ono zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowych warstwach gleby). Mniejsze znaczenie przypisuje się innym czynnikom tj. predyspozycja genetyczna, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne, jednak część z wymienionych substancji może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (*Jassem 2018*).

Za rozwój i progresję raka płuca odpowiedzialne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenia aktywności *KRAS* i *MYC* i genów supresorowych – zmniejszenie aktywności *P53*, *RB*, *CDKN2*. Typowa dla raka płuc jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q (*Jassem 2018*).

2.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo (*Krzakowski 2019*). Nowotwór ten rzadko występuje w postaci pojedynczej zmiany obwodowej bez powiększenia węzłów chłonnych (*Krzakowski 2007*).

Przebieg naturalny drobnokomórkowego raka płuca charakteryzuje się szybką progresją i wczesnym rozwojem zmian przerzutowych. W porównaniu do innych typów nowotworów płuc u chorych na DRP obserwuje się krótszy czas pomiędzy wystąpieniem objawów a diagnozą.

Objawy podmiotowe można podzielić na ogólne, związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu (naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwijających się przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (Tabela 4) (*Krzakowski 2019, Jassem 2018*).

Tabela 4. Objawy raka płuca (*Krzakowski 2019, Jassem 2018*).

Objawy ogólne	Objawy związane z szerzeniem się nowotworu
<ul style="list-style-type: none"> • ból stawów • ogólne osłabienie • ubytek masy ciała • podwyższenie ciepłoty ciała • zaburzenia czucia powierzchniowego • objawy zakrzepowego zapalenia żył • inne objawy zespołów paranowotworowych 	<ul style="list-style-type: none"> • kaszel (niepokojąca jest szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących; jest to najczęstszy objaw występujący u > 50% chorych) • duszność (występuje u 30-40% chorych) • krwiotłucie (występuje u 15-30% chorych) • ból w klatce piersiowej (występuje u 25-35% chorych; miejscowy ból w klatce piersiowej występuje przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej;) • nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc (pierwszy objaw u 15-20% chorych) • chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego) • zaburzenia połykania • ból w barku i zespół Hornera (guz umiejscowiony w szczycie płuca) • zespół żyły głównej górnej (przy masywnym zajęciu śródpiersia) • zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu serca i osierdzia)

Dominującymi objawami ogólnoustrojowymi zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie (*Jassem 2018*).

Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*Krzakowski 2019*). Najczęstsze miejsca przerzutowania DRP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Najczęstsze miejsca tworzenia przerzutów w przebiegu DRP (Hanrahan 2010).

Miejsce utworzenia przerzutu	Częstość
kości	19-38%
szpik kostny	17-23%
mózg	> 10%, większość jest objawowa
wątroba	17-34%
nadnercza	31%
węzły chłonne poza klatką piersiową	7-25%
tkanki miękkie	3-11%

Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuchu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (Jassem 2018).

W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca mogą występować także **zespoły paranowotworowe**, które mają związek z ektopowym wytwarzaniem hormonów peptydowych (np. hiponatremia lub zespół Cushinga) bądź powstają na tle mechanizmów immunologicznych (np. zespół Lamberta-Eatona) (Krzakowski 2007). Zespoły paranowotworowe, których wystąpienie związane jest z rakiem płuca zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (Jassem 2018).

Rodzaj zaburzeń	Zespoły
endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zespół Cushinga • hiperkalcemia • nadmierne wydzielanie wazopresyny (SIADH) • zespół rakowiaka
nerwowo-mięśniowe	<ul style="list-style-type: none"> • neuropatie obwodowe • encefalopatie • zwyrodnienie kory mózdzku • zespół miasteniczny Lamberta-Eatona • zapalenie wielomięśniowe
skórne	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie brunatne • zapalenie skórno-mięśniowe • toczeń rumieniowaty układowy • twardzina układowa

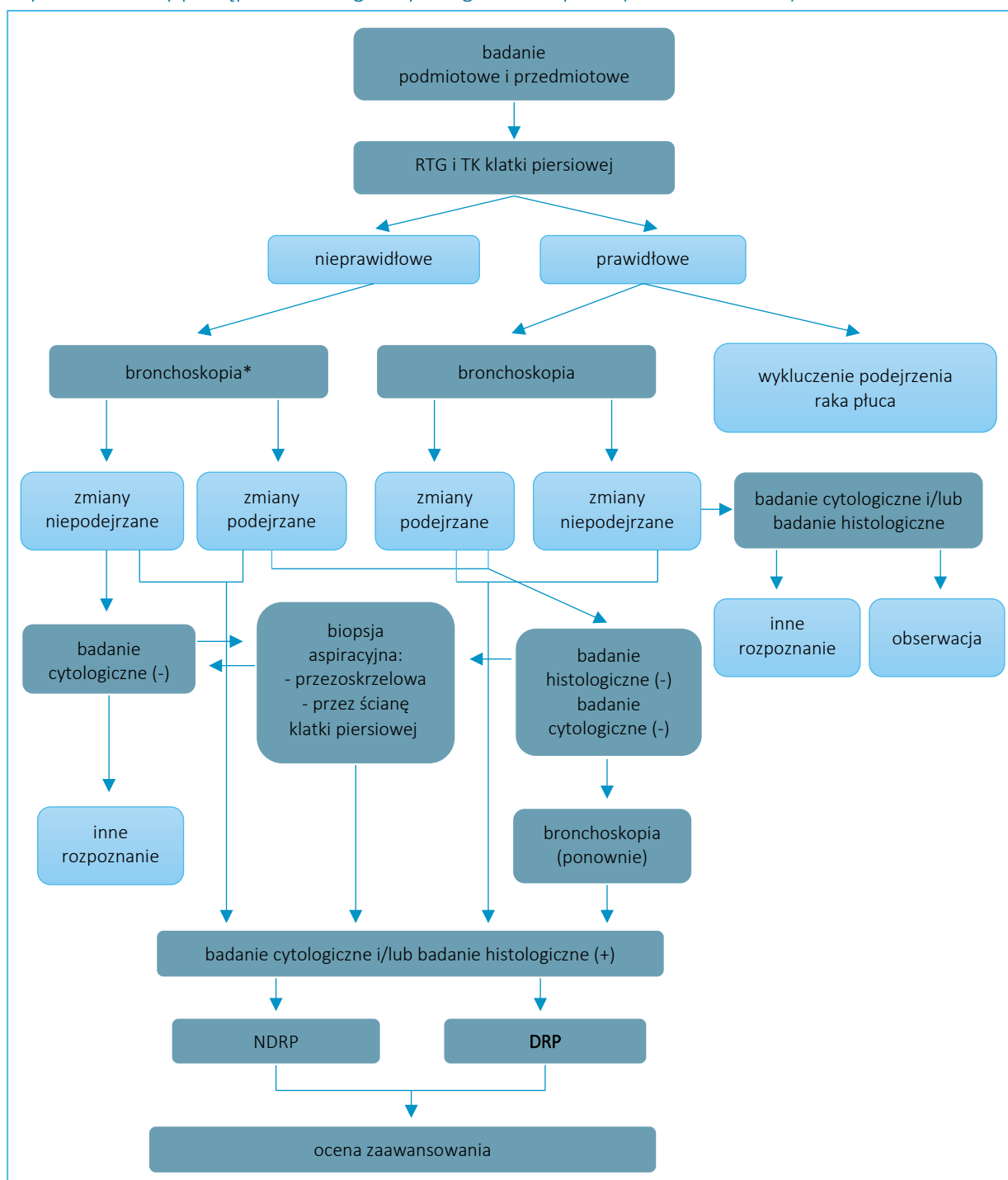
Rodzaj zaburzeń	Zespoły
kostne	<ul style="list-style-type: none"> • osteoartropatia przerostowa • palce pałeczkowate
naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych • niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość • rozsiane krzepnięcie wewnątrznacyniowe (DIC)

Objawy przedmiotowe uzależnione są od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenia regionalnych (nado-bojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (*Jassem 2018*).

2.2 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Wykres 1) (*Jassem 2018*).

Wykres 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2019).



* w przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej

W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych (Krzakowski 2019).

Bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w **badaniu przedmiotowym** układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (Krzakowski 2019). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy w szczególności uwzględnić objawy opisane w poniższej tabeli.

Tabela 7. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (Krzakowski 2019).

Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia pierśowego, odgłosu opukowego lub szmeru płęcherzykowego oraz osłabienie szmeru płęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęętym oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji • powiększenie obwodowych węzłów chłonných (zwłaszcza nadobojczykowych) • objawy obecności płynu w jamie opłęcnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru płęcherzykowego) • objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca) • objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych) • powiększenie wątroby • bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej • objawy paranowotworowe • objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego • masę ciała w odniesieniu do wartości naleźnej

Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca obejmują badania obrazowe i badania morfologiczne, szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 8. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2018).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonných) • radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów naleźą: guz w mięszu płęcnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonných wnątkowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłęcnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach; badania naleźy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodniej i bocznej • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonných, okre- 	<ul style="list-style-type: none"> • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłęczyn z drzewa oskrzelowego • biopsja przez ścianę klatki piersiowej – w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płęca najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK • biopsja endoskopowa pod kontrolą USG - wykorzystywana w ocenie węzłów chłonných śródpiersia; wykonuje się biopsję przez ścianę oskrzela lub przełyku odpowiednio pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS) lub wewnątrzprzełykowej (EUS) • badanie płęnu z jamy opłęcnej – płyn w jamie opłęcnej może być materiałem do badania cytologicznego

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<p>ślić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

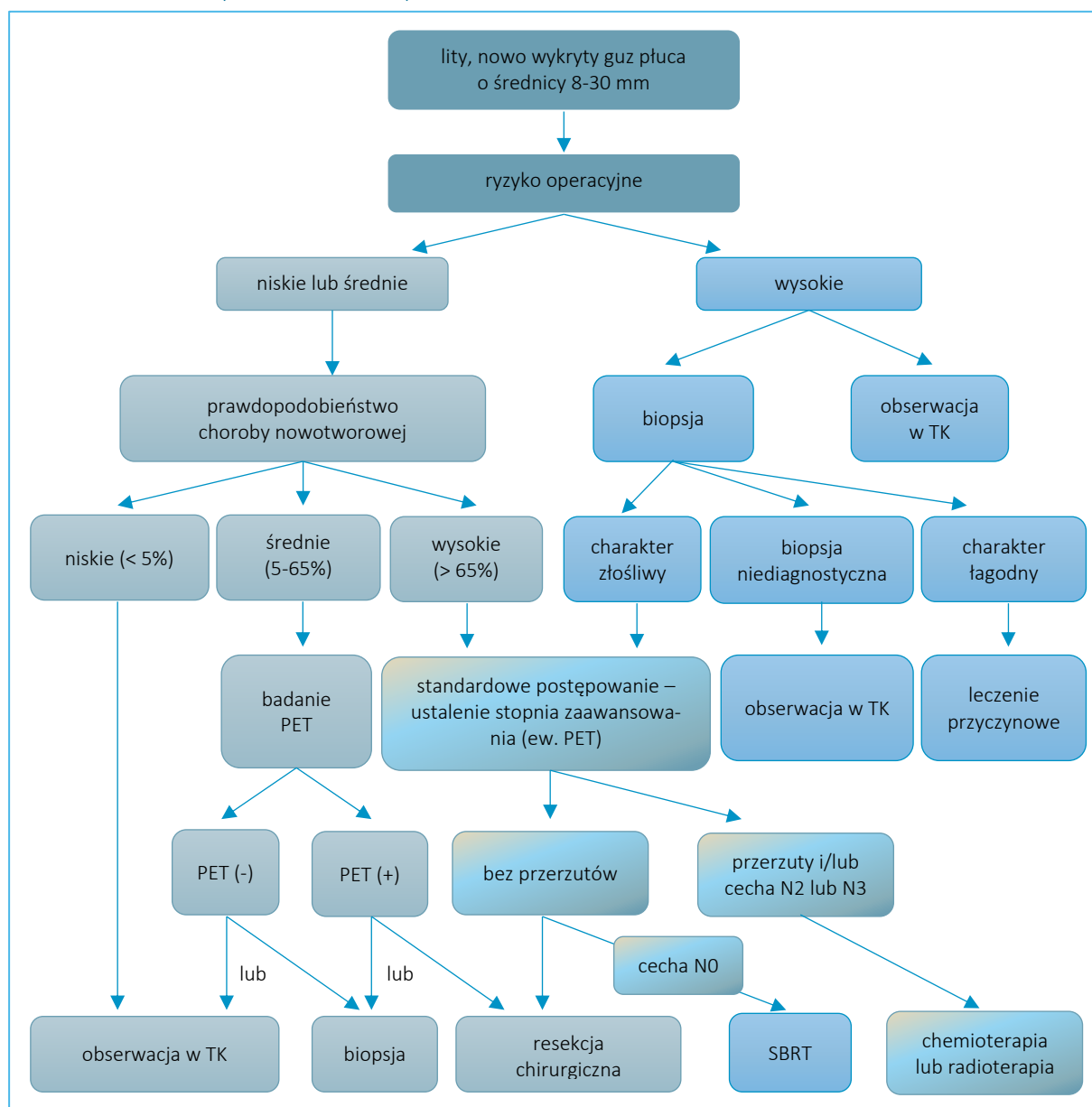
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby); zmiany zarysu wnęki; zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowej; wysięku w jamie opłucnej (*Krzakowski 2019*).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia) (*Krzakowski 2019*).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *Fleischner Society* (Wykres 2), którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (*Krzakowski 2019*).

Wykres 2. Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia w badaniu TK litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm (Krzakowski 2019).



SRBT radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z TK umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do wykonania innych badań lub dalszej obserwacji. Jest również pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem i powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT) (Krzakowski 2019).

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty (*Krzakowski 2019*).

Spośród **badań endoskopowych** u osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofibroskopowego, w trakcie którego zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%. W przypadku zmian centralnych podczas biopsji śródmiąższowej należy pobrać co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą USG (EBUS lub EUS) służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (*Krzakowski 2019*).

W przypadku chorych na raka drobnokomórkowego szczególne znaczenie ma wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Obowiązkowym badaniem przed rozpoczęciem leczenia jest TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego. Z uwagi na częste występowanie bezobjawowych przerzutów do OUN konieczne jest także wykonanie MR lub TK mózgu oraz badania scyntygraficznego kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. W celu wykluczenia rozsiewu bywa również stosowana PET/TK (*Jassem 2018*).

W ramach **badań laboratoryjnych** wykonywanych w trakcie wstępnej diagnostyki raka płuca konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH) i badania ogólnego moczu. Inne badania wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań. Nie zaleca się oceny markerów surowiczych np. stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, z ang. *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (*Krzakowski 2019*).

Istotne jest również przeprowadzenie **oceny patomorfologicznej i molekularnej** , która pozwala na ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują: histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie broncho-

fiberoskopii; cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli; histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badania IHC. Badanie to jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (Krzakowski 2019).

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia mutacji w genie *EGFR* i translokacji w genach *ALK* i *ROS1*. Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (z ang. *programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub w przypadku jego braku w materiale cytologicznym (Krzakowski 2019).

Ocena zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe. Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) opracowaną w 2016 r.

Tabela 9. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (Krzakowski 2019).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>

Cecha	Objaw
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzelu głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrz-płucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy

Cecha	Objaw
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M – przerzuty odległe	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	c Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Wynik oceny poszczególnych cech T, N i M stanowi podstawę określenia stopnia zaawansowania, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 10. Stopnie zaawansowania raka płuca (Krzakowski 2019).

Stopień	Charakterystyka
rak utajony	TX
0	Tis
IA1	T1a(mi), T1a
IA2	T1b
IA3	T1c
IB	T2a
IIA	T2b
IIB	T1a, T1b, T1c
	T2a, T2b
	T3
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a
	T2b
	T3
	T4
IIIB	T3, T4
	T1a, T1b, T1c, T2a
	T2b
IIIC	T2, T4
IVA	każde T
IVB	każde T

W drobnokomórkowym raku płuca stosowano klasyczną, uproszczoną dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu, zaproponowaną przez VALCSG (z ang. *Veterans Administration Lung Cancer Study*

Group). W klasyfikacji tej wyróżniano chorobę ograniczoną (LD, z ang. *limited disease*) i rozległą (ED, z ang. *extensive disease* lub ES, z ang. *extensive stage*). Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza rozpoznanie postaci rozległej (Krzakowski 2007, Krzakowski 2019). Obecne stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazuje na preferencję stosowania w DRP klasyfikacji TNM, podobnie jak w NDRP (Krzakowski 2019).

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2019).

2.3 Rokowanie

Do czynników o korzystnym wpływie na rokowanie chorych na drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci choroby należą: dobry stan sprawności, brak znaczącego ubytku masy ciała, płeć żeńska, wiek poniżej 70 lat oraz prawidłowa wartość stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy. W stadium rozległym, oprócz wymienionych czynników, lepsze rokowanie dotyczy chorych z pojedynczym ogniskiem przerzutowym (Krzakowski 2007).

Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP (Krzakowski 2019). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadiach choroby ograniczonej i choroby rozległej wynoszą odpowiednio 12-25% i $\leq 2\%$ (Krzakowski 2007). Na podstawie danych historycznych wiadomym jest, że mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (Sher 2008).

2.4 Epidemiologia

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq. Poniżej zaprezentowano

dostępne dane odnoszące się do populacji chorych na raka płuca oraz jeśli było to możliwe do chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Szacuje się, że drobnokomórkowy rak płuca stanowi około 15% wszystkich nowozdiagnozowanych zachorowań na nowotwory płuca. Spośród nich około 70% diagnozowanych jest w stadium rozległym (Rossi 2018). Większość przypadków DRP odnotowuje się pomiędzy 35 a 75 r.ż., a z największą częstotliwością między 55 a 65 r.ż. (De Lima 2005).

Dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania (Tabela 11; KRN 2019). Szacuje się, że w 2020 r. w Polsce odnotowanych zostanie 29 448 zgonów z powodu raka płuca (8 307 u kobiet i 21 141 u mężczyzn), a w roku 2025 33 278 zgonów (9447 u kobiet i 23831 u mężczyzn) (Didkowska 2009).

Tabela 11. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2016 (KRN 2019).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
zachorowania							
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466
łącznie	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196
zgony							
kobiety	7 635	7 475	7 349	6 647	6 434	6 255	6 161
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177
łącznie	23 822	23 436	23 531	22 628	22 261	22 493	22 338

Zgłaszanie typu histologicznego nowotworu do KRN jest niekompletne (Chorostowska-Wynimko 2017). Szacuje się, że drobnokomórkowy rak płuca stanowi około 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuca (Pieniążek 2014, Dylewska 2016).

Częstość DRP w stopniach I–III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu — odpowiednio — około 35% i 65% (Krzakowski 2019).

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C34 w 2016 r. wyniosła 3 662 osób, natomiast w kwartałach I–III roku 2017 2 869 osób (Tabela 12; AWA Tecentriq 2018).

Tabela 12. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie ICD-10 C34 (AWA Tecentriq 2018).

Rok	2014	2015	2016	2017 ¹
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C34	2 165	3 160	3 662	2 689

¹ dane obejmują I-III kwartał.

Z kolei w 2018 r. liczba chorych ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym ICD-10 C34 wraz z rozszerzeniami wyniosła 73 500 osób.

Tabela 13. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD-10 C34 z rozszerzeniami (AWA Tafinlar 2019).

Rok		2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C34 z rozszerzeniami	kobiety	27 536	27 949	28 765	29 176
	mężczyźni	45 884	45 624	44 809	44 324
	ogółem	73 420	73 573	73 574	73 500

2.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka płuca stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo związanych z zachorowaniem na drobnokomórkowego raka płuca jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Dane literaturowe odnoszące się bezpośrednio do populacji chorych na DRP są skąpe, być może z uwagi na stosunkowo niski udział tego rozpoznania wśród raków płuca. Przyjmuje się, że najważniejszą składową kosztów bezpośrednich związanych z zachorowaniem na DRP są koszty chemioterapii i koszty postępowania diagnostycznego, a w dalszej kolejności koszty postępowania chirurgicznego oraz koszty wizyt lekarskich i ambulatoryjnych. Na podstawie danych australijskich szacuje się, że koszty bezpośrednie związane z opieką nad chorymi na DRP w stadium ograniczonym przewyższyły koszty opieki nad chorymi w stadium rozległym (średnio 19,046\$ vs 12,688\$) (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej) (Enstone 2018).

Tabela 14. Koszty bezpośrednie opieki nad chorymi na DRP (Enstone 2018).

Stadium	zabiegi chirurgiczne (% pacjentów)	chemioterapia (% pacjentów)	hospitalizacje (% pacjentów)	całkowity koszt	średni koszt
ograniczone (n=8)	0\$ (0)	47,991\$ (39)	44,787\$ (37)	122,260\$	19,046\$

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Stadium	zabiegi chirurgiczne (% pacjentów)	chemioterapia (% pacjentów)	hospitalizacje (% pacjentów)	całkowity koszt	średni koszt
rozległe (n=21)	1416\$ (1)	15,940\$ (8)	138,510\$ (69)	199,013\$	12,688\$

Również ocena kosztów pośrednich zachorowania na DRP nastęcza trudności, a dane literaturowe uwzględniają jedynie utratę produktywności (*Enstone 2018*), jako iż rak płuca jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka płuca w 2018 roku wydano 15 365 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 413 124 (*ZUS 2019*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (*ZUS 2019*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	464 696	17 540
2014	448 075	16 888
2013	438 578	16 714
2012	439 179	16 834

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 568 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 151 osób. Zanotowano, że w 2018 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2019*).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	95	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-
2013	403	229	172	2	117	57	59	1
2012	396	243	152	1	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 1 203 pierwszorazowych i 1 624 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2018	1 203	871	247	85	1 624	1 233	316	75
2017	1 319	903	338	78	1 962	1 459	421	82
2016	1 485	1 017	364	104	2 076	1 535	450	91
2015	1 576	1 067	402	107	2 190	1 619	478	93
2014	1 548	1 054	416	78	2 207	1 632	488	87
2013	1 582	1 124	407	51	2 171	1 630	482	59
2012	1 505	1 079	348	78	bd.	bd.	bd.	bd.

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2011	1 414	1 016	332	66	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1 096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1 170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1 128	836	220	72
2013	581	406	148	27	1 088	817	224	47
2012	536	378	121	37	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	508	366	115	26	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
2013	962	694	244	24	832	630	190	12
2012	931	674	216	41	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	879	629	211	40	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1
2013	39	24	15	-	251	183	68	-
2012	38	27	11	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	27	21	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem raka płuca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C34 przyznano 10 osobom, w tym 5 kobietom i 5 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się

w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 9 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C34 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-
2013	6	1	5	-
2012	10	4	6	-
2011	8	4	4	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca. Szczegółowe dane uzyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2019).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34 ¹	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 XX
2017	46 590	63 910	2 910,56	30 288	88 155 041,28
2016	47 452	64 894	3 744,85	30 673	118 313 429,3
2015	46 149	62 118	3 885,77	29 163	113 320 710,5
2014	47 768	63 925	3 908,89	29 200	114 139 588
2013	46 605	62 390	3 905,87	28 352	110 739 226,2

1 dane dla kodów ICD-10: C34.8 - zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - oskrzele lub płuco, nie określone; C34.1 - płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne; C34.3 - płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne; C34.2 - płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe.

2.6 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka płuca ulega znacznemu obniżeniu, na co mają wpływ zarówno związane z chorobą objawy pogarszające samopoczucie, złe rokowanie jak i uciążliwość stosowanego leczenia (*Mitsuhashi 2018*).

U pacjentów chorych na raka płuca bardzo często dochodzi do rozwoju przerzutów odległych zlokalizowanych w kościach. Wystąpienie przerzutów do kośćca u pacjentów chorych na DRP jest negatywnym czynnikiem rokowniczym (*Mitsuhashi 2018*) i wywiera negatywny wpływ na ich jakość życia (*Kunikane 2019*).

Należy mieć na uwadze, że jak wykazano w przeglądzie systematycznym *Zwitter 2018* większość publikacji poświęconych jest chorym na NDRP, a informacje dotyczące pacjentów z DRP są skąpe.

Jak wykazano na przykładzie polskich chorych pacjenci z różnymi typami histologicznymi raka płuca różnili się pod względem wyników HRQoL. Chorzy na DRP w porównaniu do chorych na NDRP charakteryzowali się obniżoną jakością życia ocenianą za pomocą narzędzia EORTC QLQ-C30. Ponadto pacjenci ci wykazywali znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczali większego bólu (*Polański 2018*).

2.7 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Drobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o bardzo agresywnym przebiegu, dla którego charakterystyczny jest krótki czas podwojenia (*Waqar 2017*). Szacuje się, że mniej niż 10% chorych zdiagnozowanych w stadium rozległym DRP pozostaje przy życiu po dwóch latach od postawienia diagnozy (*Kalemkerian 2017*).

Przez długi okres czasu opcje leczenia chorych na DRP były bardzo ograniczone, a jedyną dostępną terapią była chemioterapia oparta na pochodnych platyny (*Kalemkerian 2017, Waqar 2017*) oraz radioterapia. Dodatkowo zastosowanie chemioterapii związane jest z wykształcaniem się chemiooporności nieuchronnie prowadzącej do nawrotu choroby i rozwoju przerzutów odległych (*Kalemkerian 2017*).

Wydłużenia całkowitego przeżycia w rozpatrywanej grupie pacjentów nie udało się osiągnąć między innymi przy użyciu immunoterapii ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią, ani stosowanym w leczeniu podtrzymującym inhibitorem PD-1 – pembrolizumabem (*Gadgeel 2018, Reck 2016*). Na-

dzięć na poprawę sytuacji chorych przyniosły dopiero pozytywne rezultaty badań oceniających skuteczność skojarzenia chemioterapii z nowoczesnym lekiem celowanym, inhibitorem PDL-1 – atezolizumabem (*Tsoukalas 2018*).

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin IgG1, które dzięki zmodyfikowanemu regionowi Fc wiąże się bezpośrednio z PD-L1 na powierzchni komórek guza. W badaniu klinicznym *IMpower133* wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych na DRP w stadium rozległym o mediana 2 miesiące w porównaniu z grupą kontrolną oraz odsetka osób przeżywających 1 rok (51,7% vs 38,2%). Zastosowanie atezolizumabu wiązało się również ze znamionym wydłużeniem czasu do progresji choroby, mediana 5,2 miesiąca vs 4,3 miesiąca w grupie kontrolnej.

Z uwagi na brak refundacji leczenia celowanego, wśród polskich chorych na DRP istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba kliniczna uzyskania dostępu do leczenia istotnie wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii atezolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich – obecnie, jak wskazują analizy publikowane przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii w Warszawie, umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (*KRN 2019b*).

2.8 Leczenie DRP

Leczenie chorych na raka płuca ustalane jest indywidualnie, w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej (*Jassem 2018*).

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca podstawową formą terapii jest **chemioterapia** – najczęściej stosuje się skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem. Leczenie trwa na ogół kilka miesięcy (4-6 cykli), a w trakcie i po zakończeniu chemioterapii dokonuje się oceny jej skuteczności zgodnie z kryteriami RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (*Jassem 2018*).

W przypadku postaci ograniczonej DRP obok chemioterapii stosuje się również **napromienianie pierwotnego ogniska nowotworu** w klatce piersiowej oraz regionalnych węzłów chłonnych. Radioterapia

w dawce 60-66 Gy dodana do chemioterapii zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu i pozwala uzyskać nieco większy odsetek długotrwałych przeżyć. Najskuteczniejsze jest równoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii. U chorych z remisją nowotworu w klatce piersiowej stosuje się dodatkowo **elektywne napromienianie mózgu**, najczęściej w dawce 25 Gy w 10 frakcjach – postępowanie to pozwala zmniejszyć częstość przerzutów w mózgu i wydłużyć czas przeżycia (*Jassem 2018*).

Leczenie operacyjne w raku drobnokomórkowym podejmowane jest rzadko (wyłącznie w I stopniu zaawansowania) i zawsze kojarzy się je z chemioterapią i elektywnym napromienianiem mózgu (*Jassem 2018*).

W przypadku nawrotu po leczeniu pierwszorazowym istnieje możliwość ponownego zastosowania chemioterapii. Jeśli w wyniku poprzedniego leczenia uzyskano odpowiedź i zakończono je w ciągu powyżej 3 miesięcy można powtórzyć ten sam schemat chemioterapii. W przypadku gdy w trakcie leczenia lub krótko po jego zakończeniu wystąpił nawrót stosuje się inny zestaw leków lub leczenie objawowe (*Jassem 2018*).

U chorych po przebytej chemioterapii występowanie dolegliwości w obrębie klatki piersiowej oraz objawowych przerzutów do mózgu lub w kościach stanowi wskazanie do paliatywnego napromieniania (*Jassem 2018*).

Leczenie postaci rozległej u większości chorych polega na zastosowaniu chemioterapii zgodnie z zasadami opisanymi powyżej dla postaci ograniczonej. U chorych z remisją nowotworu stosuje się dodatkowo elektywne napromienianie mózgu (*Jassem 2018*).

W ostatnich latach wiele nadziei pokłada się w leczeniu celowanym, jednak dostępne wyniki dotyczą badań wczesnej fazy lub osiągnięte rezultaty nie były zadowalające. Najbardziej obiecujące wyniki osiągnięto podczas zastosowania immunoterapii, w tym leków anty PD-1/PDL-1: atezolizumabu, pembrolizumabu, niwolumabu, ipilimumabu (*Tsoukalas 2018*) i durwalumabu. Dane dotyczące toczących się badań oceniających wymienione leki w terapii DRP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie badań RCT dotyczących immunoterapii badanych w leczeniu DRP.

Lek	Badanie	Faza	Wskazanie	Wyniki
atezolizumab (Tecentriq)	NCT02763579 (<i>Impower133</i>)	III	I linia, stadium rozległe DRP	TAK
pembrolizumab (Keytruda)	NCT03066778 (<i>KEYNOTE-604</i>)	III	I linia, stadium rozległe DRP	NIE

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Lek	Badanie	Faza	Wskazanie	Wyniki
	NCT02628067 (KEYNOTE-158)	II	II i kolejna linia, stadium rozległe DRP	NIE
	NCT02054806 (KEYNOTE-028)	Ib	II i kolejna linia, stadium rozległe DRP	TAK
niwolumab (Opdivo)	NCT02481830 (CheckMate331)	III	II linia, stadium ograniczone lub rozległe DRP	NIE
	NCT01928394 (CheckMate032)	I/II	III linia, stadium rozległe DRP	TAK
ipilimumab (Yervoy)	NCT01450761	III	I linia, stadium rozległe DRP	TAK
durwalumab (Imfinzi)	NCT03043872 (CASPIAN)	III	I linia, stadium rozległe DRP	TAK

Ocena możliwości zastosowania leków anty PD-1/PDL-1 w I linii leczenia DRP w stadium rozległym dotyczyła atezolizumabu, ipilimumabu, pembrolizumabu i durwalumabu, jednak wyniki kliniczne dostępne są tylko dla dwóch pierwszych wymienionych leków. Jedynie atezolizumab uzyskał rejestrację w FDA i EMA w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Tabela 21. Podsumowanie statusu rejestracyjnego w EMA i FDA immunoterapii możliwych do zastosowania w leczeniu DRP.

Lek	EMA	FDA
atezolizumab (Tecentriq)	TAK (wskazanie: I linia, stadium rozległe DRP)	TAK (wskazanie: I linia, stadium rozległe DRP)
pembrolizumab (Keytruda)	NIE	TAK (wskazanie: III linia, stadium rozległe DRP)
niwolumab (Opdivo)	NIE	TAK (wskazanie: III linia, stadium rozległe DRP)
ipilimumab (Yervoy)	NIE	NIE
durwalumab (Imfinzi)	NIE	NIE

Żaden z omawianych leków nie podlegał dotychczas ocenie w AOTMiT w omawianym wskazaniu.

2.8.1 Finansowanie leczenia DRP w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych finansowaniem ze środków publicznych w ramach załącznika C. *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we*

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

wskazaniu ICD-10 C34 objęte są substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotrexat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan p.o. i we wlewie, winkrystyna, winorelbina (MZ 30/08/2019). Szczegółowe informacje o zakresie finansowania produktów leczniczych zawierających wymienione substancje czynne zawarto w podrozdziale 10.5.

Z zapisów zawartych w załączniku C.49 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia wynika, że w leczeniu chorych na DRP nie jest objęta finansowaniem substancja czynna pemetreksed, gdyż zakres wskazań obejmuje kody ICD-10 C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8 i C34.9 w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:

1. gruczolakoraka płuca lub
2. wielkomórkowego raka płuca lub
3. niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych – w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii) (MZ 30/08/2019).

Leczenie ukierunkowane molekularnie dla chorych z rozpoznaniem DRP nie jest w Polsce finansowane.

2.8.2 Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne:

- *Polskiej Unii Onkologii* (2019),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (2019),
- *National Comprehensive Cancer Network* (2019),
- *Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party* (2017),
- *National Cancer Control Programme Guideline Development Group* (2017),
- *London Cancer Alliance* (2016),
- *American Society of Clinical Oncology* (2015),
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2014),
- *European Society for Medical Oncology* (2013),
- wytyczne kanadyjskie:
 - *Cancer Care Ontario* (2017),

- *Saskatchewan Cancer Agency* (2015),
- *British Columbia Provincial Health Services Authority* (2014),
- *Alberta Health Services* (2012).

W poniższych rozdziałach opisano zasady postępowania u chorych na DRP, w ramach leczenia I linii.

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2019 r.

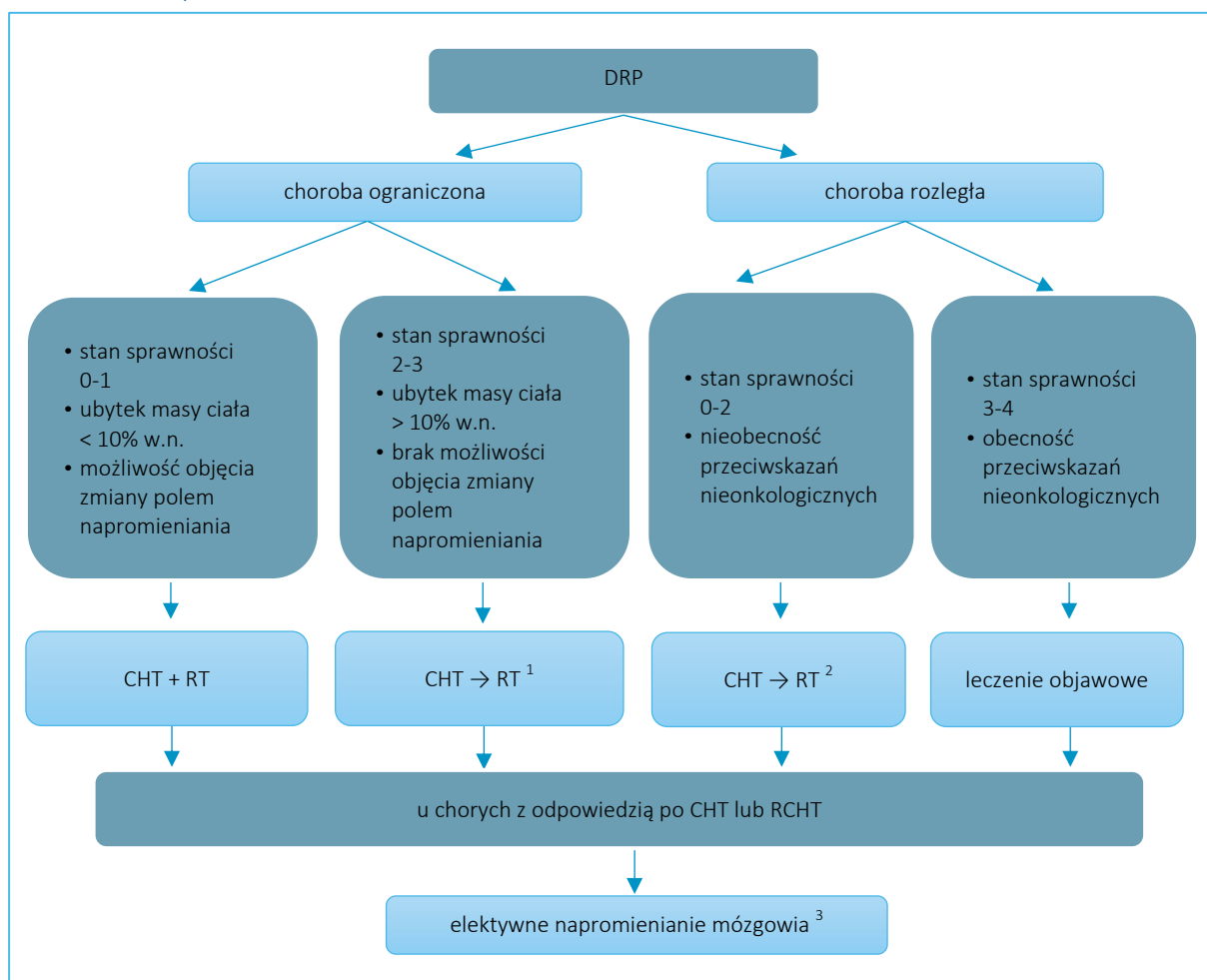
2.8.3 Wytyczne kliniczne krajowe

2.8.3.1 Polska Unia Onkologii

W 2019 r. opublikowano zaktualizowane zalecenia Polskiej Unii Onkologii dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuc i opłucnej oraz śródpiersia (*Krzakowski 2019*).

Podstawową metodę leczenia chorych na DRP stanowi chemioterapia (Wykres 3).

Wykres 3. Zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca (Krzakowski 2019).



CHT chemioterapia;

CHT + RT radiochemioterapia;

RT radioterapia;

1 tylko w odniesieniu do chorych z odpowiedzią na CHT;

2 tylko w odniesieniu do wybranych chorych z odpowiedzią na CHT;

3 tylko u chorych bez progresji w trakcie CHT/CHT + RT.

U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A). Rekomenduje się, aby u chorych stosować, jako leczenie z wyboru, schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (schemat PE) (I, A). Standardowe leczenie obejmuje podanie 4-6 cykli CHT, przy czym zabronione jest nieuzasadnione zmniejszanie dawek leków, wydłużanie przerw między podaniami leków, naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, stosowania leczenia podtrzymującego oraz intensyfikowanego. Przeciwwskazaniami do zastosowania schematu PE są współistniejące zaburzenia czynności nerek – stosowana jest wówczas karboplatyna. Za mniej skuteczny i obecnie rzadko stosowany schemat uważa się skojarzenie cyklofosfami-

du, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schematy CAV lub CAE). Z kolei schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane jednocześnie z RT klatki piersiowej (Krzakowski 2019).

Jak zaznaczono w wytycznych, w badaniu *IMpower133* wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów stosujących **atezolizumab + karboplatynę + etopozyd** vs karboplatynę + etopozyd o 2 miesiące (mediana: 12,3 vs 10,3 miesiąca), jednak skojarzenie to nie zostało jeszcze zarejestrowane w momencie publikacji zaleceń (Krzakowski 2019).

Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca stosowane jest bardzo rzadko i można rozważyć je jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1–2 N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych na DRP) (III, A). Leczenie takie należy zawsze uzupełniać pełną CTH (4-6 cykli), a w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych należy rozważyć dodatkowo RT. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną RT mózgowia (Krzakowski 2019).

U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (w dawce 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A), gdyż wykazano, że postępowanie takie zmniejsza ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża czas przeżycia (Krzakowski 2019).

Podobnie, u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B) (Krzakowski 2019).

Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B). Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości — chemioterapia drugiej linii, paliatywna radioterapia lub opieka objawowa) (II, A) (Krzakowski 2019).

Postępowanie u chorych na DRP z nawrotem po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności (II, A) (Krzakowski 2019).

2.8.4 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.8.4.1 *National Institute for Health and Care Excellence*

Zgodnie z opublikowanymi w 2019 r. wytycznymi *National Institute for Health and Care Excellence* leczenie DRP należy rozpoczynać niezwłocznie.

W leczeniu I linii pacjentów z wczesnym stadium DRP (T1-2a N0 M0) należy rozważyć postępowanie chirurgiczne. W przypadku chorych z ograniczoną postacią choroby (odpowiadającą stopniom T1-4 N0-3 M0) należy zaoferować 4-6 cykli CHT opartej na cisplatynie; u osób z zaburzeniami funkcjonowania nerek, ze złym stanem sprawności (ECOG \geq 2) lub istotnymi schorzeniami współistniejącymi można rozważyć stosowanie schematów opartych na karboplatynie (*NICE 2019*).

Chorym z ograniczoną postacią choroby (odpowiadającą stopniom T1-4 N0-3 M0) i stanem sprawności ECOG 0-1, u których celowe jest zastosowanie RT należy zaoferować jednoczesną RT dwa razy dziennie i CHT, przy czym RT powinna być rozpoczynana w trakcie pierwszego lub drugiego cyklu CHT. W przypadku pogorszenia lub nie jest możliwe zastosowanie RT dwa razy dziennie należy stosować RT raz dziennie. Osobom odpowiadającym na chemioterapię, jednak nie kwalifikującym się do jednoczesnego stosowania RT i CHT należy zaoferować sekwencyjną radykalną RT klatki piersiowej (*NICE 2019*).

W I linii leczenia chorych z rozległą postacią choroby (odpowiadającej stopniom T1-4 N0-3 M1a/b, w tym z przerzutami do mózgu), które są w dobrym stanie ogólnym należy podawać CHT opartą na pochodnych platyny. Przed każdym cyklem leczenia chorych należy poddawać ocenie; terapia CHT może trwać maksymalnie do 6 cykli, zależnie od odpowiedzi na leczenie i występującej toksyczności (*NICE 2019*).

RT klatki piersiowej z profilaktycznym napromienianiem mózgowia może być rozważone u chorych z rozległą postacią choroby z częściową lub całkowitą odpowiedzią na CHT w obrębie klatki piersiowej i miejsc odległych. Profilaktyczne napromienianie mózgowia można rozważyć również u pacjentów z rozległą postacią choroby ze stanem sprawności ECOG 0-2, jeśli odpowiadali oni na leczenie I linii (*NICE 2019*).

2.8.4.2 National Comprehensive Cancer Network

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* opisano odrębnie zalecenia dotyczące:

- pacjentów z ograniczoną postacią choroby: w stadium I-IIA (stopnie zaawansowania T1-2 N0 M0) oraz w stadium IIB-IIIB (stopnie zaawansowania T3-4 N0 M0, T1-4 N1-3M0),
- pacjentów z rozległą postacią choroby – zgodnie z wytycznymi NCCN wszyscy pacjenci w stadium IV (jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1a/b lub T3-4 z licznymi guzkami w płucach, które są zbyt rozległe lub mają wymiary niepozwalające na RT w tolerowalnej dawce (*NCCN 2.2019*).

U pacjentów w stadium I-IIA (stopnie zaawansowania T1-2 N0 M0) z ujemnym wynikiem badań oceny patomorfologicznej w śródpiersiu (mediastinoskopii, mediastinotomii, biopsji pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzskrzelowej lub wewnątrzprzełykowej, wideotorakoskopii) jako leczenie preferowane wskazano lobektomię oraz usunięcie lub pobranie próbek z węzłów chłonnych śródpiersia. W przypadku chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub w przypadku decyzji o odroczeniu resekcji chirurgicznej stosuje się SABR lub leczenie systemowe z jednoczesną RT. Z kolei u pacjentów z dodatnim wynikiem badań oceny patomorfologicznej w śródpiersiu stosuje się leczenie jak u chorych z ograniczoną postacią choroby w stadium IIB-IIIB (kategoria zalecenia 2A) (*NCCN 2.2019*).

U chorych z ograniczoną postacią choroby w stadium IIB-IIIB w dobrym stanie sprawności (0-2) stosuje się leczenie systemowe z jednoczesną RT (kategoria zalecenia 1), natomiast u pacjentów w złym stanie sprawności (3-4) spowodowanym DRP leczenie systemowe z/bez jednoczesną lub sekwencyjną RT (kategoria zalecenia 2A). Z kolei u pacjentów, których zły stan sprawności (3-4) nie wynika z DRP zaleca się postępowanie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające (kategoria zalecenia 2A) (*NCCN 2.2019*).

W przypadku chorych z rozległą postacią choroby bez objawowych zmian zlokalizowanych lub przerzutów do mózgu, o dobrym stanie sprawności (0-2) lub złym stanie sprawności (3-4) spowodowanym DRP zaleca się, jako leczenie początkowe skojarzone leczenie systemowe w połączeniu z leczeniem wspomagającym. Z kolei u chorych, u których zły stan sprawności (3-4) nie wynika z DRP zaleca się postępowanie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające (kategoria zalecenia 2A) (*NCCN 2.2019*).

U chorych z rozległą postacią choroby i objawowymi zmianami zlokalizowanymi oraz zespołem żyły głównej górnej lub niedrożnością płata lub przerzutami w kościach zaleca się leczenie systemowe z/bez RT w obrębie zmian objawowych. W przypadku wysokiego ryzyka złamań patologicznych należy rozważyć zastosowanie stabilizacji ortopedycznej oraz paliatywnej teleradioterapii. U chorych z rozległą postacią choroby i objawowymi zmianami zlokalizowanymi oraz kompresją rdzenia kręgowego zaleca się RT w obrębie zmian objawowych przed włączeniem leczenia systemowego, chyba że konieczne jest jego niezwłoczne podjęcie. Pacjentom z rozległą postacią choroby i bezobjawowymi przerzutami do mózgu można podać jako pierwsze leczenie systemowe, a następnie po jego zakończeniu RT mózgowia, podczas gdy jeśli przerzuty są objawowe RT mózgowia wykonuje się w pierwszej kolejności, chyba że konieczne jest niezwłoczne podjęcie leczenia systemowego (kategoria zalecenia 2A) (NCCN 2.2019).

Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu systemowym zebrano w tabeli poniżej. W każdym przypadku zaleca się maksymalnie 4-6 cykli.

Tabela 22. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu systemowym (NCCN 2.2019).

ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna (75 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A, z wyjątkiem jednoczesnego stosowania z RT, gdzie kategoria 1) • cisplatyna (25 mg/m², dzień 1, 2, 3) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • cisplatyna (60 mg/m², dzień 1) + etopozyd (120 mg/m² dni 1, 2, 3) • karboplatyna (AUC 5-6, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) • nie zaleca się jednoczesnego stosowania GM-CFS i RCHT (kategoria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna (AUC5, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) + atezolizumab (1,200 mg, dzień 1 co 21 dni × 4 cykle) z podtrzymującym atezolizumabem (1,200 mg) (kategoria 1) • karboplatyna (AUC 5-6, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • cisplatyna (75 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • cisplatyna (80 mg/m², dzień 1) + etopozyd (80 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • cisplatyna (25 mg/m², dzień 1, 2, 3) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • karboplatyna (AUC 5, dzień 1) + irynotekan (50 mg/m² dni 1, 8, 15) • cisplatyna (60 mg/m², dzień 1) + irynotekan (60 mg/m² dni 1, 8, 15) • cisplatyna (30 mg/m², dzień 1, 8) + irynotekan (65 mg/m² dni 1, 8)

2.8.4.3 Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party

Zgodnie z wytycznymi *Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party* opracowanymi w 2017 r. w leczeniu ograniczonej postaci DRP nie zaleca się wydłużania terapii poza 4 cykle leczenia indukującego (A). Za standard postępowania w leczeniu postaci ograniczonej uważa się schematy oparte na pochodnych platyny (B). Zaleca się zastosowanie pochodnej platyny i etopozydu. Dopuszczalne jest również zastosowanie jednoczesnej CHT i RT (B). W takim przypadku zaleca się trzy cykle CHT ze schematami opartymi na pochodnych platyny i etopozydzie, z rozpoczęciem RT na wczesnym etapie CHT. U pacjentów z ograniczoną postacią choroby i pełną odpowiedzią na leczenie początkowe a także u chorych z postacią rozległą oraz u pacjentów, u których nie wykonano rezonansu magnetycznego mózgu z odpowiedzią na leczenie początkowe można rozważyć napromienianie mózgowia (A). Na podstawie dostępnych danych uważa się, że korzyść z napromieniania mózgowia mogą odnieść również chorzy z ograniczoną postacią choroby z częściową odpowiedzią na leczenie początkowe. Zaleca się wykonanie tomografii komputerowej przed rozpoczęciem napromieniania, celem wykluczenia istniejących przerzutów w mózgu. W przypadku ich wykrycia zaleca się zastosowanie paliatywnych dawek napromieniania całego mózgowia. Zalecana dawka napromieniania mózgowia dla chorych z ograniczoną postacią choroby i całkowitą odpowiedzią na leczenie początkowe wynosi 25 Gy w 10 frakcjach (B). U pacjentów w dobrym stanie sprawności z ograniczoną postacią choroby należy tak szybko jak to możliwe rozpocząć RT klatki piersiowej z jednoczesnym podaniem 4 cykli CHT (B). RT należy stosować dwa razy dziennie w dawce 45 Gy w 30 frakcjach (B). Celem zmniejszenia toksyczności można pominąć elektywne napromienianie węzłów chłonnych (C). W przypadku, gdy RT rozpoczynana jest po rozpoczęciu CHT dawka promieniowania powinna być dobrana na podstawie rozległości zmian po zastosowaniu CHT. RT należy zastosować na wszystkie wyjściowo zajęte węzły chłonne niezależnie od odpowiedzi na CHT (B) (CCA 2017).

W leczeniu I linii pacjentów z rozległą postacią choroby rekomenduje się schematy CHT oparte na pochodnych platyny i etopozydzie, jako alternatywny wskazując schemat pochodna platyny i irynotekan (B). Leczenie powinno trwać od 4 do 6 cykli; nie zaleca się leczenia podtrzymującego. Również tej grupie chorych, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie początkowe, zalecane jest profilaktyczne napromienianie mózgowia w dawce od 20 Gy w 5 frakcjach do 30 Gy w 10 frakcjach (B). Rekomenduje się zastosowanie umiarkowanych dawek konsolidacyjnej RT klatki piersiowej (30 Gy w 10 frakcjach) u chorych z odpowiedzią na CHT, a zwłaszcza pacjentów z chorobą resztkową w obrębie klatki piersiowej (B).

Zwykle RT klatki piersiowej stosuje się 6-7 tygodni po chemioterapii i zwykle 1 tydzień po profilaktycznym napromienianiu mózgowia (CCA 2017).

2.8.4.4 *National Cancer Control Programme Guideline Development Group*

W 2017 r. *National Cancer Control Programme Guideline Development Group* działająca przy *Health Service Executive* opracowała narodowe wytyczne irlandzkie (HSE 2017).

Resekcję stanowiącą część postępowania multimodalnego, można rozważyć, po przeprowadzeniu rozległego obrazowania, u pacjentów w I stadium zaawansowania DRP o najwyższym stanie sprawności (C) (HSE 2017).

Rekomenduje się zastosowanie schematów opartych na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) + etopozyd zarówno u pacjentów z ograniczoną jak i **rozległą postacią DRP** (A). Możliwe jest również rozważenie schematów bez pochodnych platyny (A). Nie zaleca się stosowania leczenia podtrzymującego (C) (HSE 2017).

Konsolidacyjne profilaktyczne napromienianie mózgowia jest rekomendowane u chorych z ograniczoną postacią choroby odpowiadających na R-CHT (A). U pacjentów z ograniczoną postacią choroby, w leczeniu skojarzonym wielomodalnym, rekomenduje się, aby rozpoczynać jak najszybciej RT klatki piersiowej (A). W leczeniu pacjentów z rozległą postacią choroby, którzy uzyskali odpowiedź na CHT rekomenduje się konsolidacyjne profilaktyczne napromienianie mózgowia (A); można rozważyć także konsolidacyjną RT klatki piersiowej (A) (HSE 2017).

2.8.4.5 *London Cancer Alliance*

Zgodnie z zaktualizowanymi w 2016 r. wytycznymi *London Cancer Alliance* pacjentom chorym na DRP w stopniu zaawansowania T1-3 N0 M0 można zaoferować postępowanie chirurgiczne jako część leczenia multimodalnego. Leczenie chirurgiczne chorych w stopniu zaawansowania T1-3 N1-2 M0 powinno być rozważane wyłącznie w kontekście badań klinicznych (LCA 2016).

Chorym z ograniczoną postacią choroby zaleca się CHT z jednoczesną RT. Standardem postępowania w ramach CHT jest schemat cisplatyna + etopozyd, stosowane przez 4-6 cykli. Dopuszcza się stosowania karboplatyny w przypadku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny. W oparciu o dane z badań klinicznych zaleca się stosowanie RT począwszy od trzeciego cyklu CHT. RT stosowana może być dwa

razy dziennie w dawce 45 Gy w 30 frakcjach przez okres 3 tygodni lub raz dziennie (np. w dawce 50 Gy w 25 frakcjach przez okres 5 tygodni). U chorych, u których jednoczesne zastosowanie CHT i RT nie jest możliwe, jednak mogą być zakwalifikowani do CHT z schematami opartymi na pochodnych platyny możliwe jest zastosowanie sekwencyjnej R-CHT. Pacjenci ci powinni otrzymać 4-6 cykli CHT z oceną odpowiedzi co 2-3 cykle, a następnie powinna być u nich zastosowana radykalna RT klatki piersiowej (40 Gy w 15 frakcjach przez 3 tygodnie). Wszystkim pacjentom z odpowiedzią na CHT lub z chorobą stabilną należy zaoferować profilaktyczne napromienianie mózgowia (np. w dawce 25 Gy w 10 frakcjach przez okres 2 tygodni) (*LCA 2016*).

U chorych z rozległą postacią choroby (T0-4 N0-3 M1 lub M0 niekwalifikujące się do leczenia radykalnego) rekomenduje się w I linii leczenia CHT skojarzoną, karboplatinę lub cisplatinę + etopozyd, 4-6 cykli. Radiologiczna ocena odpowiedzi na leczenie powinna następować do 2-3 cykle CHT. U pacjentów z odpowiedzią całkowitą na CHT w obszarach poza klatką piersiową należy rozważyć konsolidacyjną RT klatki piersiowej w dawce 40 Gy w 15 frakcjach przez okres 3 tygodni. RT paliatywna powinna zostać zaoferowana pacjentom z rozległą postacią choroby i objawami choroby wewnątrz klatki piersiowej, z dawkowaniem zależnym od stanu sprawności chorego:

- ECOG 0-1: 30 Gy w 10 frakcjach przez okres 2 tygodni,
- ECOG 2-3: 20 Gy w 5 frakcjach lub 17 Gy w 2 frakcjach w ciągu tygodnia,
- ECOG 3-4: 10 Gy w pojedynczej frakcji (*LCA 2016*).

Profilaktyczne napromienianie mózgowia w dawce 20 Gy w 5 frakcjach przez okres 1 tygodnia zaleca się w przypadku chorych, u których nie odnotowano progresji choroby w trakcie CHT. Chorych z przerzutami w mózgu należy zaoferować paliatywne napromienianie całego mózgowia w dawce 20 Gy w 5 frakcjach przez okres 1 tygodnia. Konsolidacyjna RT klatki piersiowej w wysokich dawkach powinna być zalecana chorym na DRP w IV stadium zaawansowania (*LCA 2016*).

2.8.4.6 *American Society of Clinical Oncology*

Członkowie amerykańskiego stowarzyszenia *American Society of Clinical Oncology* przeprowadzili w 2015 r. aktualizację zaleceń opracowanych przez *American College of Chest Physicians* (*ASCO 2015*).

W wytycznych tych zaleca się, aby w ocenie zaawansowania choroby posługiwać się zarówno systemem zaproponowanym przez *Veterans' Administration* (rozległa vs ograniczona postać choroby) oraz

American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (TNM edycja 7) (1B) (ASCO 2015).

Pacjentom z stadium I, u których przeprowadzono rozległe obrazowanie naciekania śródpiersia oraz przerzutów odległych zaleca się resekcję chirurgiczną (2C). Dodatkowo, po przeprowadzeniu resekcji chirurgicznej z intencją wyleczenia zaleca się chemioterapię ze schematami opartymi na platynie (1C) (ASCO 2015).

U chorych z ograniczoną postacią choroby lub z rozległą postacią choroby zaleca się jako preferowane 4-6 cykli chemioterapii opartej na schematach cisplatyna lub karboplatyna + etopozyd lub irynotekan (1A) (ASCO 2015).

U chorych w podeszłym wieku z ograniczoną postacią choroby o dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2) można rozważyć chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z TRT, z ścisłym monitorowaniem i leczeniem toksyczności związanej z leczeniem (2B), natomiast chorych z rozległą postacią choroby i dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2) można rozważyć chemioterapię opartą na karboplatynie (2B). W przypadku chorych o złym stanie sprawności chemioterapia może być rozważona wyłącznie jeśli stan sprawności wynika z DRP (ASCO 2015).

2.8.4.7 *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Eksperti *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* opracowali w 2014 r. wytyczne dotyczące terapii raka płuca (SIGN 2014).

U chorych na DRP z ograniczoną postacią choroby nie zaleca się rutynowego leczenia chirurgicznego (A), a chorzy na DRP we wczesnych stadiach zaawansowania mogą być kwalifikowani do resekcji po przeprowadzeniu rozległego obrazowania (D). Jeśli została przeprowadzona resekcja należy rozważyć zastosowanie adjuwantowego leczenia systemowego. U chorych na DRP można rozważyć paliatywną RT klatki piersiowej, jeśli występują u nich istotne objawy ze strony klatki piersiowej i inne formy leczenia nie były skuteczne lub zostały uznane za niewłaściwe (SIGN 2014).

Profilaktyczne napromienianie mózgowia należy zaoferować pacjentom z ograniczoną lub rozległą postacią choroby, którzy uzyskali remisję po leczeniu systemowym (A) (SIGN 2014).

Zastosowanie skojarzonego dożylnego leczenia systemowego może być rozważone u chorych na DRP w wieku > 70 lat o stanie sprawności 0-2 (A). Jako schemat zalecany do stosowania w I linii leczenia

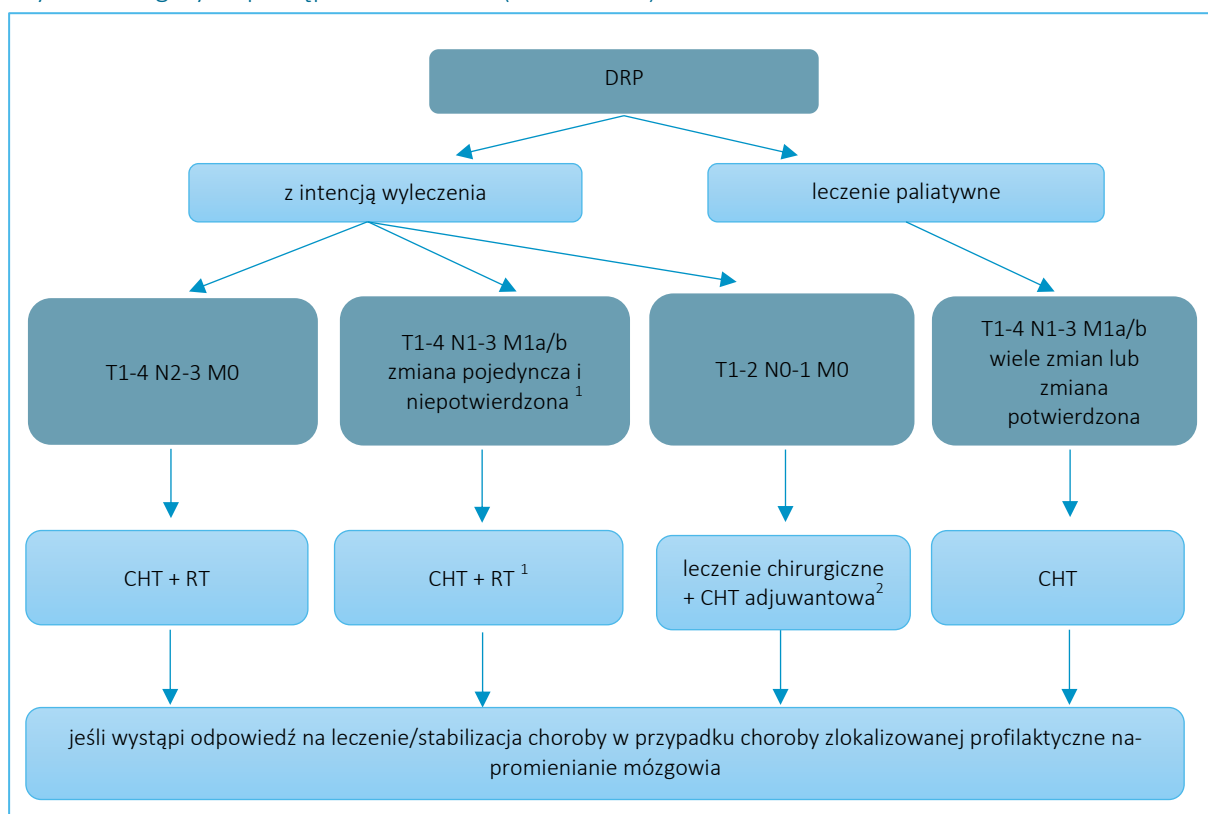
systemowego DRP wskazano pochodne platyny + etopozyd (A). Zaleca się 3 do 6 cykli CHT (A) (SIGN 2014).

U chorych z zespołem żyły głównej górnej (SVCO, z ang. *superior vena cava obstruction*) wynikającym z DRP zaleca się jako leczenie z wyboru leczenie systemowe/RT, jednak w przypadku nawrotu lub utrwalonego SVCO stentowanie wewnątrznaczyniowe (SIGN 2014).

2.8.4.8 European Society for Medical Oncology/ Japanese Society of Medical Oncology

W 2013 r. opublikowano wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2013). Algorytm postępowania zaproponowany przez ekspertów ESMO zaprezentowano poniżej.

Wykres 4. Algorytm postępowania w DRP (ESMO 2013).



1 jeżeli nie potwierdzono zmiany pojedynczej można dodać RT po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie i jest pomijana w przypadku niezaprzeczalnych zmian przerzutowych (ESMO 2013).

2 opcją alternatywną jest równoległa CHT (ESMO 2013).

U chorych z chorobą zlokalizowaną w stadium T1-2 N0 M0, po wykluczeniu zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia stosuje się leczenie chirurgiczne (V, C), a następnie pooperacyjnie 4 cykle adjuwantowej chemioterapii (III, C). W przypadku niezauważonej cechy N2 lub N1 lub u chorych, którzy nie zostali

poddani resekcji węzłów chłonnych należy rozważyć pooperacyjną RT (V, C). Chorzy w stadium T1-2 N0-1 M0 mogą być alternatywnie leczeni za pomocą radiochemioterapii (III, C). Postępowanie to jest opcją pierwszego wyboru u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych (II, C). U wszystkich chorych w stadium T1-2 N0-1 M0, którzy odpowiedzieli na leczenie pierwotne należy rozważyć profilaktyczne napromienianie mózgowia (*ESMO 2013*).

Wszyscy pozostali chorzy w stadium T1-4 N0-3 M0 o dobrym stanie sprawności powinni być leczeni jednoczesną CHT i RT klatki piersiowej (I, A). Poza badaniami klinicznymi zaleca się stosowanie RT w dawce 1,5 Gy dwa razy dziennie w 30 frakcjach (I, B). W ramach chemioterapii zaleca się 4 cykle (lub 4-6 cykli w przypadku gdy RT stosowana jest raz dziennie) cisplatyny + etopozyd (I, B). Zaleca się rozpoczęcie RT klatki piersiowej w ciągu 30 dni po rozpoczęciu CHT (II, B). Jeśli stan ogólny chorego nie pozwala na niezwłoczne rozpoczęcie leczenia skojarzonego lub ograniczenia płuc powodują wykluczając podanie dawki docelowej RT, napromienianie klatki piersiowej może być odroczone do czasu rozpoczęcia trzeciego cyklu CHT (II, B) (*ESMO 2013*).

Zakłada się, że I linia leczenia pacjentów w stadium IV jest leczeniem paliatywnym, z leczeniem skojarzoną CHT jako leczeniem z wyboru. W ramach schematów CHT można wymieniać cisplatynę na karboplatynę (I, B), natomiast u chorych młodszych oraz ze zmianami zlokalizowanymi schematem z wyboru jest karboplatyna + etopozyd (II, B). Nie zaleca się schematów trójlekowych (II, C). W przypadku występowania przeciwwskazań do zastosowania etopozydu opcje alternatywne stanowią cisplatyna + irynotekan, karboplatyna + gemcytabina, cisplatyna + topotekan (II, C). Nie zaleca się wydłużania leczenia poza 4-6 cykle CHT (II, B). U pacjentów z jakimkolwiek rodzajem odpowiedzi na leczenie I linii oraz dobrym stanem sprawności zaleca się kwalifikację do profilaktycznego napromieniania mózgowia (II, B) (*ESMO 2013*).

2.8.4.9 Wytyczne kanadyjskie

W niniejszych podrozdziałach zaprezentowane zostaną wytyczne kanadyjskie, opracowane odrębnie dla każdej z prowincji.

2.8.4.9.1 Cancer Care Ontario

Wytyczne *Cancer Care Ontario* opracowane dla prowincji Ontario w 2017 r. wskazują, że u chorych z ograniczoną postacią choroby (DRP w I, II i III stadium zaawansowania) zaleca się stosowanie skoja-

rzenia standardowej CHT oraz RT klatki piersiowej. Preferowanym schematem CHT jest skojarzenie cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli. Zalecane schematy CHT:

- cisplatyna 75-100 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80-100 mg/m² dni 1-3, co trzy tygodnie,
- cisplatyna 25 mg/m² dni 1-3 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie,
- karboplatyna AUC 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie (CCA 2017a).

U chorych z rozległą postacią DRP (IV stadium zaawansowania) zaleca się CHT, jednak możliwe jest również jej kojarzenie z RT klatki piersiowej. Postępowanie to można rozważyć u: pacjentów z małymi zmianami poza klatką piersiową, chorobą resztkową w obrębie klatki piersiowej. Preferowane są schematy CHT oparte na pochodnych platyny i etopozydzie, a alternatywną opcją są cisplatyna + irynotekan. Zalecane schematy CHT:

- cisplatyna 75-100 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3, co trzy tygodnie,
- cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m² dni 1, 2, 3, co trzy tygodnie,
- cisplatyna 25 mg/m² dni 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie,
- karboplatyna AUC 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie,
- cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + irynotekan 60 mg/m² dzień 1, 8, 15, co cztery tygodnie,
- cisplatyna 30 mg/m² dzień 1 + irynotekan 66 mg/m² dzień 1, 8, co trzy tygodnie,
- karboplatyna AUC 5 dzień 1 + irynotekan 50 mg/m² dzień 1, 8, 15, co cztery tygodnie (CCA 2017a).

2.8.4.9.2 Saskatchewan Cancer Agency

Wytyczne opracowane dla jednej z kanadyjskich prowincji w 2015 r. przez *Saskatchewan Cancer Agency* wskazują, że resekcję chirurgiczną można zastosować w leczeniu ograniczonej postaci DRP, z pojedynczymi samotnymi zmianami w płucach przy braku przerzutów miejscowych. Dalsze opcje leczenia obejmują adjuwantową CHT (cisplatyna + etopozyd, 4 cykle) oraz adjuwantową R-CHT, w przypadku gdy choroba obejmuje węzły chłonne śródpiersia. W przypadku jednoczesnej R-CHT zaleca się cisplatynę + etopozyd, 4-6 cykli z jednoczesną RT w dawce 45 Gy w 30 frakcjach dwa razy dziennie lub w dawce 50-60 Gy w dawce 2 Gy na frakcję. Zaleca się rozpoczęcie RT w 1 lub 2 cyklu CHT. Zalecane schematy:

- cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + etopozyd 120 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni,

- cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni,
- karboplatyna AUC 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni (SCA 2015).

Profilaktyczne napromienianie mózgowia (w dawce 25 Gy w 10 frakcjach) można rozważyć u chorych z znaczącą odpowiedzią na CHT i RT (SCA 2015).

W leczeniu pacjentów z rozległą postacią DRP w I linii rekomenduje się schemat cisplatyna/karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli. Rekomenduje się również konsolidacyjną RT choroby resztkowej (dawki: 50 Gy w 25 frakcjach, 40 Gy w 16 frakcjach, 36 Gy w 12 frakcjach, 30 Gy w 10 frakcjach lub 20 Gy w 5 frakcjach). Zalecane schematy:

- cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni,
- karboplatyna AUS 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni,
- topotekan 1,5 mg/m² dzień 1-5 (SCA 2015).

Podobnie jak w przypadku ograniczonej postaci choroby, u chorych z znaczącą odpowiedzią na CHT i RT można rozważyć profilaktyczne napromienianie mózgowia (SCA 2015).

2.8.4.9.3 *British Columbia Provincial Health Services Authority*

Zgodnie z zamieszczonymi na portalu internetowym *British Columbia Provincial Health Services Authority* wytycznymi zaktualizowanymi w części dotyczącej DRP w 2014 r. w leczeniu postaci ograniczonej tej choroby należy stosować, z intencją wyleczenia, CHT w skojarzeniu z RT klatki piersiowej (I). RT klatki piersiowej powinno być rozpoczynane jednocześnie z CHT cisplatyną + etopozydem (do 6 cykli) (I). U chorych o złym stanie sprawności lub w podeszłym wieku (> 75 lat) rekomenduje się zastosowanie 4 cykli CHT, przy czym u chorych z zaburzeniami funkcjonowania nerek preferuje się schematy oparte na karboplatynie. Z kolei u pacjentów o bardzo złym stanie sprawności oraz u osób z toksycznością po wczesnym R-CHT zaleca się 2 cykle CHT oraz RT klatki piersiowej. Jak zaznaczono w wytycznych profilaktyczne napromienianie mózgowia u chorych z ograniczoną postacią DRP i odpowiedzią na leczenie zmniejsza ryzyko rozwoju przerzutów w mózgu i wydłuża przeżycie (I). Leczenie chirurgiczne pacjentów z ograniczoną postacią choroby może odgrywać rolę tylko w przypadku ściśle wyselekcjonowanych przypadków (stadia zaawansowania I i II), natomiast po okresie rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym u chorych tych należy stosować adjuwantową CHT (BCPHSA 2014).

Według ekspertów w leczeniu rozległej postaci DRP rekomenduje się schematy skojarzone CHT, zamiast monoterapii (I). Standardowym schematem jest skojarzenie cisplatyna + etopozyd, przy czym schemat karboplatyna + etopozyd wydaje się być równie skuteczny. Monoterapia doustnym etopozydem (wg protokołu LUSCOPOE) może być rozważana u pacjentów o bardzo złym stanie sprawności lub w podeszłym wieku, których nie można poddać leczeniu dożylnemu lub którzy odmawiają tego typu leczenia. Profilaktyczne napromienianie mózgowia u chorych na rozległą postać DRP z odpowiedzią na leczenie zmniejsza ryzyko rozwoju przerzutów w mózgu i wydłuża przeżycie (I) (BCPHSA 2014).

2.8.4.9.4 Alberta Health Services

W dokumentach datowanych na lipiec 2012 r. wskazano iż w kanadyjskiej prowincji Alberta u chorych z ograniczoną postacią choroby (jakikolwiek T, jakiegokolwiek N, M0, z wyjątkiem T3-4 z wieloma guzkami w płucach) rekomenduje się zastosowanie CHT w schemacie cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli oraz RT w dawce 40 Gy w 15 frakcjach lub 50 Gy w 25 frakcjach (AHS 2012).

U chorych z rozległą postacią DRP (jakikolwiek T, jakiegokolwiek N, M1a/b lub T3-4 z wieloma guzkami w płucach) rekomendowane postępowanie uzależnione jest od stanu ogólnego pacjenta, sprawności nerek i serca:

- chorzy w dobrym stanie: cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli,
- chorzy w złym stanie: karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli (lub doustny etopozyd) (AHS 2012a).

W przypadku uzyskania stabilizacji choroby lub odpowiedzi na leczenie u chorych z ograniczoną lub rozległą postacią DRP rekomenduje się profilaktyczne napromienianie mózgowia (AHS 2012, AHS 2012a).

2.8.5 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W leczeniu chorych z ograniczoną postacią choroby w stopniach T1–2 NOMO możliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego, a następnie adjuwantowej chemioterapii lub również radioterapii (Krzakowski 2019, NICE 2019, NCCN 2.2019, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, ESMO 2013, SCA 2015, BCPHSA 2014), natomiast u pozostałych chorych stosuje się chemioterapię z schematami opartymi na cisplatynie lub karboplatynie (Krzakowski 2019, NICE 2019, NCCN 2.2019, CCA 2017, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, ESMO 2013, CCO 2017, SCA 2015, BCPHSA 2014, AHS 2012), najczęściej w skojarze-

niu z etopozydem (*Krzakowski 2019, NCCN 2.2019, CCA 2017, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, ESMO 2013, CCO 2017, SCA 2015, BCPHSA 2014, AHS 2012*).

Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2019)*, opublikowane po ukazaniu się wyników badania *IMpower133*, w którym wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów z rozległą postacią DRP stosujących **atezolizumab + karboplatynę + etopozyd** vs karboplatynę + etopozyd wymieniają tą terapię jako schemat preferowany do stosowania w I linii leczenia. Również wytyczne krajowe Polskiej Unii Onkologii (*Krzakowski 2019*) wskazują na wysoką skuteczność i możliwość zastosowania tego schematu, jednocześnie zaznaczając, że w momencie publikacji zaleceń terapia ta nie była zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej.

Wśród innych wymienianych w wytycznych terapii w leczeniu pacjentów rozległą postacią DRP zaleca się stosowanie schematów CHT opartych na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) w skojarzeniu z etopozydem (*Krzakowski 2019, NICE 2019, NCCN 2.2019, CCA 2017, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, SIGN 2014, ESMO 2013*). Inne schematy CHT, zalecane jako alternatywne, obejmują skojarzenia cisplatyny i irynotekanu (*NCCN 2.2019, CCA 2017, ASCO 2015, CCO 2017, ESMO 2013*), karboplatyny i irynotekanu (*NCCN 2.2019, CCA 2017, ASCO 2015, CCO 2017*), cisplatyny i topotekanu (*ESMO 2013*), karboplatyny i gemcytabiny (*ESMO 2013*), monoterapię topotekaniem (*SCA 2015*) lub doustny etopozyd (*BCPHSA 2014*).

Tabela 23. Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia DRP.

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
<i>Polska Unia Onkologii</i>	Polska	2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T1–2 N0M0</u>: leczenie chirurgiczne + adjuwantowa CHT, a w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych należy rozważyć dodatkowo RT • <u>DRP w stopniach I–III</u>: jednoczesna CHT (cisplatyna/ karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli) + RT lub w przypadku przeciwwskazań sekwencyjna CHT + RT 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DRP w stopniu IV</u>: CHT (cisplatyna/ karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli), a następnie RT <p>Jak zaznaczono w wytycznych w badaniu <i>IMpower133</i> wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów stosujących atezolizumab + karboplatynę + etopozyd vs karboplatynę + etopozyd o 2 miesiące (mediana: 12,3 vs 10,3 miesiąca), jednak skojarzenie to nie zostało jeszcze zarejestrowane w momencie publikacji zaleceń</p>
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	Wielka Brytania	2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T1-2a N0 M0</u>: leczenie chirurgiczne • <u>T1-4 N0-3 M0</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ CHT oparta na cisplatynie lub karboplatynie (u osób z zaburzeniami funkcjonowania nerek, ze złym stanem sprawności – ECOG \geq 2 lub istotnymi schorzeniami współistniejącymi), 4-6 cykli ○ u osób z stanem sprawności ECOG 0-1, u których celowe jest zastosowanie RT: CHT z jednoczesną RT dwa razy dziennie; RT powinna być rozpoczynana w trakcie pierwszego lub drugiego cyklu CHT ○ u osób, u których nie jest możliwe zastosowanie RT dwa razy dziennie lub w przypadku pogorszenia: CHT z jednoczesną RT raz dziennie ○ u osób odpowiadających na CHT i nie kwalifikującym się do jednoczesnej CHT i RT: sekwencyjna radykalna RT klatki piersiowej 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T1-4 N0-3 M1a/b, w tym z przerzutami do mózgu, w dobrym stanie ogólnym</u>: CHT oparta na pochodnych platyny, do 6 cykli
<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	Stany Zjednoczone	2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stadium I-IIA (stopnie zaawansowania T1-2 N0 M0)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych z ujemnym wynikiem badań oceny patomorfologicznej w śródpiersiu: preferowana lobektomia, usunięcie lub pobranie próbek z węzłów chłonnych śródpiersia 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stadium IV (jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1a/b lub T3-4 z licznymi guzkami w płucach, które są zbyt rozległe lub mają wymiary niepozwalające na RT w tolerowalnej dawce)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych bez objawowych zmian zlokalizowanych lub

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
			<ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub w przypadku decyzji o odroczeniu resekcji chirurgicznej SABR lub leczenie systemowe z jednoczesną RT ○ u chorych z dodatnim wynikiem badań oceny patomorfologicznej w śródpiersiu stosuje się leczenie jak u chorych z ograniczoną postacią choroby w stadium IIB-III B ● <u>stadium IIB-III B:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych w dobrym stanie sprawności (0-2): leczenie systemowe z jednoczesną RT ○ <u>u chorych w złym stanie sprawności (3-4) spowodowanym DRP:</u> leczenie systemowe z/bez jednoczesną lub sekwencyjną RT ○ <u>u chorych w złym stanie sprawności (3-4)nie spowodowanym DRP:</u> postępowanie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające <p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● cisplatyna (75 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A, z wyjątkiem jednoczesnego stosowania z RT, gdzie kategoria 1) ● cisplatyna (25 mg/m², dzień 1, 2, 3) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) ● cisplatyna (60 mg/m², dzień 1) + etopozyd (120 mg/m² dni 1, 2, 3) ● karboplatyna (AUC 5-6, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) ● nie zaleca się jednoczesnego stosowania GM-CFS i RCHT (kategoria 1) 	<p>przerzutów do mózgu, o dobrym stanie sprawności (0-2) lub złym stanie sprawności (3-4) spowodowanym DRP: skojarzone leczenie systemowe w połączeniu z leczeniem wspomagającym</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych bez objawowych zmian zlokalizowanych lub przerzutów do mózgu, o złym stanie sprawności (3-4) spowodowanym DRP: postępowanie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające ○ u chorych z objawowymi zmianami zlokalizowanymi oraz zespołem żyły głównej górnej lub niedrożnością płata lub przerzutami w kościach: leczenie systemowe z/bez RT w obrębie zmian objawowych ○ u chorych z objawowymi zmianami zlokalizowanymi oraz kompresją rdzenia kręgowego: RT w obrębie zmian objawowych przed włączeniem leczenia systemowego, chyba że konieczne jest jego niezwłoczne podjęcie ○ u chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu : jako pierwsze leczenie systemowe, a następnie po jego zakończeniu RT mózgowia ○ u chorych z objawowymi przerzutami do mózgu: RT mózgowia przed włączeniem leczenia systemowego, chyba że konieczne jest jego niezwłoczne podjęcie <p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● karboplatyna (AUC5, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) + atezolizumab (1,200 mg, dzień 1 co 21 dni × 4 cykle) z podtrzymującym atezolizumabem (1,200 mg) (kategoria 1) ● karboplatyna (AUC 5-6, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) ● cisplatyna (75 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) ● cisplatyna (80 mg/m², dzień 1) + etopozyd (80 mg/m² dni

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
				1, 2, 3) (kategoria 2A) <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna (25 mg/m², dzień 1, 2, 3) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3) (kategoria 2A) • karboplatyna (AUC 5, dzień 1) + irynotekan (50 mg/m² dni 1, 8, 15) • cisplatyna (60 mg/m², dzień 1) + irynotekan (60 mg/m² dni 1, 8, 15) • cisplatyna (30 mg/m², dzień 1, 8) + irynotekan (65 mg/m² dni 1, 8)
<i>Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party</i>	Australia	2017	<ul style="list-style-type: none"> ○ standardowe postępowanie: schematy CHT oparte na pochodnych platyny + etopozyd ○ alternatywnie: jednoczesna CHT i RT; zaleca się trzy cykle schematów CHT opartych na pochodnych platyny + etopozyd, z rozpoczęciem RT na wczesnym etapie CHT 	<ul style="list-style-type: none"> ○ standardowe postępowanie: schematy CHT oparte na pochodnych platyny + etopozyd, 4-6 cykli ○ alternatywnie: schematy CHT oparte na pochodnych platyny + irynotekan, 4-6 cykli
<i>National Cancer Control Programme Guideline Development Group</i>	Irlandia	2017	<ul style="list-style-type: none"> • <u>I stadium zaawansowania o najwyższym stanie sprawności:</u> resekcja jako część postępowania multimodalnego • <u>u pozostałych chorych:</u> schematy CHT oparte na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) + etopozyd • <u>alternatywnie:</u> możliwe jest również rozważenie schematów bez pochodnych platyny 	<ul style="list-style-type: none"> ○ standardowe postępowanie: schematy CHT oparte na pochodnych platyny + etopozyd
<i>London Cancer Alliance</i>	Wielka Brytania	2016	<ul style="list-style-type: none"> • <u>w stopniu zaawansowania T1-3 N0 M0:</u> postępowanie chirurgiczne jako część postępowania multimodalnego • <u>w stopniu zaawansowania T1-3 N1-2 M0:</u> postępowanie chirurgiczne w ramach badań klinicznych • <u>u pozostałych chorych:</u> schematy CHT oparte na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) + etopozyd, do 6 cykli z jednoczesną RT 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>T0-4 N0-3 M1 lub M0 niekwalifikujące się do leczenia radykalnego:</u> schematy CHT oparte na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) + etopozyd, 4-6 cykli
<i>American Society of</i>	Stany Zjed-	2015	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stadium I:</u> resekcja chirurgiczna (po przeprowadzeniu rozle- 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u wszystkich chorych:</u> schematy CHT oparte na pochodnych

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
<i>Clinical Oncology</i>	noczone		<p>głęboko obrazowania obrazowanie naciekania śródpiersia oraz przerzutów odległych) + adjuwantowe schematy CHT oparte na pochodnych platyny</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>u pozostałych chorych</u>: schematy CHT oparte na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) + etopozyd/irynotekan, 4-6 cykli • <u>u chorych o dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2)</u>: schematy CHT oparte na pochodnych platyny z jednoczesną RT klatki piersiowej 	<p>platyny (cisplatyna/karboplatyna) + etopozyd/irynotekan, 4-6 cykli</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>u chorych o dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2)</u>: schematy CHT oparte na karboplatynie
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	Szkocja	2014	<ul style="list-style-type: none"> ○ nie zaleca się rutynowego leczenia chirurgicznego; resekcja wyłącznie po przeprowadzeniu rozległego obrazowania; po wykonanej resekcji adjuwantowe leczenie systemowe 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u chorych na DRP w wieku > 70 lat o stanie sprawności 0-2</u>: leczenie systemowe; zalecany schemat: pochodne platyny + etopozyd, 3-6 cykli • <u>u chorych z zespołem żyły głównej górnej wynikającym z DRP</u>: leczenie z wyboru leczenie systemowe/RT; w przypadku nawrotu lub utrwalonego SVCO stentowanie wewnątrznaczyniowe
<i>European Society for Medical Oncology</i>	Europa	2013	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stadium T1-2 N0 M0, po wykluczeniu zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie chirurgiczne, a następnie adjuwantowa CHT, 4 cykle ○ alternatywnie: R-CHT • <u>pozostali chorzy w stadium T1-2 N0 M0, o dobrym stanie sprawności</u>: CHT (cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli) + RT klatki piersiowej (1,5 Gy dwa razy dziennie w 30 frakcjach); zaleca się rozpoczęcie RT klatki piersiowej w ciągu 30 dni po rozpoczęciu CHT 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stadium IV</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie z wyboru: CHT (cisplatyna/karboplatyna + etopozyd) ○ alternatywnie: cisplatyna + irynotekan, karboplatyna + gemcytabina, cisplatyna + topotekan
<i>Cancer Care Ontario</i>	Kanada	2017	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DRP w I, II i III stadium zaawansowania</u>: CHT + RT klatki piersiowej <p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DRP w IV stadium zaawansowania</u>: CHT lub CHT + RT klatki piersiowej (u chorych z małymi zmianami poza klatką piersiową, chorobą resztkową w obrębie klatki piersiowej)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
			<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 75-100 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80-100 mg/m² dni 1-3, co trzy tygodnie, • cisplatyna 25 mg/m² dni 1-3 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie, • karboplatyna AUC 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie 	<p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 75-100 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3, co trzy tygodnie, • cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m² dni 1, 2, 3, co trzy tygodnie, • cisplatyna 25 mg/m² dni 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie, • karboplatyna AUC 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 2, 3, co trzy tygodnie, • cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + irynotekan 60 mg/m² dzień 1, 8, 15, co cztery tygodnie, • cisplatyna 30 mg/m² dzień 1 + irynotekan 66 mg/m² dzień 1, 8, co trzy tygodnie, • karboplatyna AUC 5 dzień 1 + irynotekan 50 mg/m² dzień 1, 8, 15, co cztery tygodnie
<i>Saskatchewan Cancer Agency</i>	Kanada	2015	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorzy z pojedynczymi samotnymi zmianami w płucach przy braku przerzutów miejscowych</u>: leczenie chirurgiczne; w dalszej kolejności adjuwantowa CHT (cisplatyna + etopozyd, 4 cykle) oraz adjuwantowa R-CHT, w przypadku gdy choroba obejmuje węzły chłonne śródpiersia • <u>pozostali chorzy</u>: CHT lub R-CHT <p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + etopozyd 120 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni, • cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni, • karboplatyna AUS 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • CHT (preferowana cisplatyna/karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli); rekomenduje się również konsolidacyjną RT choroby resztkowej (dawki: 50 Gy w 25 frakcjach, 40 Gy w 16 frakcjach, 36 Gy w 12 frakcjach, 30 Gy w 10 frakcjach lub 20 Gy w 5 frakcjach) <p><u>Zalecane schematy CHT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni, • karboplatyna AUS 5-6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1-3 + RT, co 21 dni, • topotekan 1,5 mg/m² dzień 1-5

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Organizacja/ stowarzyszenie (cytacja)	Kraj	Rok	Zalecenia	
			ograniczona postać choroby	rozległa postać choroby
<i>British Columbia Provincial Health Services Authority</i>	Kanada	2014	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DRP w I i II stadium zaawansowania</u>: w wybranych przypadkach leczenie chirurgiczne + adjuwantowa CHT • <u>pozostali chorzy</u>: CHT (cisplatyna + etopozyd, do 6 cykli) + RT klatki piersiowej; RT klatki piersiowej powinno być rozpoczynane jednocześnie z CHT; • u chorych o złym stanie sprawności lub w podeszłym wieku (> 75 lat) rekomenduje się zastosowanie 4 cykli CHT, przy czym u chorych z zaburzeniami funkcjonowania nerek preferuje się schematy oparte na karboplatynie • u pacjentów o bardzo złym stanie sprawności oraz u osób z toksycznością po wczesnym R-CHT zaleca się 2 cykle CHT oraz RT klatki piersiowej 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>wszyscy chorzy</u>: CHT: cisplatyna/karboplatyna + etopozyd • <u>chorzy o bardzo złym stanie sprawności lub w podeszłym wieku, których nie można poddać leczeniu dożylnemu lub którzy odmawiają tego typu leczenia</u>: monoterapia doustnym etopozydem (wg protokołu LUSCOPOE)
<i>Alberta Health Services</i>	Kanada	2012	<ul style="list-style-type: none"> • <u>jakikolwiek T, jakiegokolwiek N, M0, z wyjątkiem T3-4 z wieloma guzkami w płucach</u>: CHT (cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli) + RT (w dawce 40 Gy w 15 frakcjach lub 50 Gy w 25 frakcjach) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>jakikolwiek T, jakiegokolwiek N, M1a/b lub T3-4 z wieloma guzkami w płucach</u>: rekomendowane postępowanie uzależnione od stanu ogólnego pacjenta, sprawności nerek i serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy w dobrym stanie: cisplatyna + etopozyd, 4-6 cykli, ○ chorzy w złym stanie: karboplatyna + etopozyd, 4-6 cykli (lub doustny etopozyd)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Tecentriq w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (*ChPL Tecentriq*).

Poprzez przyjęte w programie lekowym kryteria kwalifikacji chorych [redacted]
[redacted]
[redacted]

W ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

4 Liczebność populacji docelowej

Precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej, odpowiadającej populacji wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzono i opisano w ramach analizy wpływu na budżet. Poniżej przedstawiono punkt wyjścia oraz kolejne etapy przeprowadzonych oszacowań. Podstawowe źródło danych, z którego zaczerpnięto większość kluczowych parametrów oszacowania populacji docelowej, stanowiło pierwotne badanie epidemiologiczne, przeprowadzone na podstawie danych zebranych w polskich ośrodkach, w 2017 roku (*Quintiles IMS 2017*).

Tabela 24. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość raka płuca w 2016 roku	30 213	MZ: <i>Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2015)</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	<i>QuintilesIMS 2017</i>
Roczna liczebność populacji docelowej (2016 rok)	[REDACTED]	Wynik oszacowania

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet wynosi [REDACTED] pacjentów (w 2020 r.) [REDACTED].

5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq (atezolizumab)

Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa atezolizumabem, w dawce 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie produkt Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg (*ChPL Tecentriq*).

Atezolizumab jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*). Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin IgG1, które dzięki zmodyfikowanemu regionowi Fc wiąże się bezpośrednio z ligandem receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) i zapewnia podwójną blokadę receptorów Pd-1 i B7.1. Ekspresja PD-L1 na komórkach guza i/lub komórkach układu immunologicznego naciekających guz związana jest z zahamowaniem przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku guza. Dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Tecentriq dochodzi do uwolnienia zahamowanej odpowiedzi immunologicznej modulowanej przez PD-L1/PD-1, w tym reaktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał (*ChPL Tecentriq*).

Leki z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, takie jak atezolizumab, pembrolizumab czy niwolumab, różnią się punktem uchwytu swojego działania. Atezolizumab hamuje ligand PD-L1, pozostałe z wymienionych leków działają poprzez blokadę receptorową (PD-1). Ze względu na złożoność tego szlaku sygnalizacyjnego, jego blokada na poziomie receptora obecnego na komórkach układu immunologicznego może powodować preferencje dodatkowych dróg sygnałowych, skutkującą zmniejszeniem skuteczności terapii. Blokada ligandu niesie ze sobą podobny skutek, w odniesieniu do interakcji PD-1/PD-L1. Dodatkowym efektem jest jednak wpływ na inne szlaki tolerancji immunologicznej (wykazano, że PD-L1 wiąże się również z receptorami PD-1 i B7.1, które również odpowiadają za immunosupresję nowotworową). Powoduje to dodatkową aktywację układu immunologicznego (*Ji 2015*). Leki działające poprzez blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 stanowią obiecującą perspektywę leczenia onkologicznego. Próby ich zastosowania w różnych typach nowotworów przynoszą korzystne wyniki, skutkujące rejestracją w kolejnych jednostkach chorobowych, w tym w nowotworach złośliwych szczególnie trudnych do leczenia. Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) jest

obecnie wskazany, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca oraz potrójnie ujemnego raka piersi (*ChPL Tecentriq*). Jest to pierwsza, i obecnie jedyna, immunoterapia oparta na inhibicji punktów kontrolnych układu immunologicznego, wskazana w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Opis produktu leczniczego przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Tecentriq (pełna nazwa: *Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*) z dnia 3 września 2019 roku (*ChPL Tecentriq*) oraz innych materiałów dotyczących rejestracji wnioskowanego leku dostępnych w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych (*KE Tecentriq*).

Tabela 25. Opis ocenianej interwencji - charakterystyka produktu leczniczego *Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	21 września 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	3 września 2019
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	
Kod ATC	L01XC32	
Dostępne preparaty	Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u> Ekspresja ligandu receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmencowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości</p>	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

farnakokinetyczne atezolizumabu w dawce 840 mg podawanej co 2 tygodnie oraz atezolizumabu w dawce 1200 mg podawanej co 3 tygodnie są porównywalne. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach po podaniu dawek wielokrotnych. Maksymalny współczynnik akumulacji układowej w różnych schematach dawkowania wynosi 3,3.

Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.

Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w podeszłym wieku Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65-75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką atezolizumabu u dzieci lub młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL Tecentriq). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest niezny.

Zaburzenia czynności wątroby Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 × do 1,5 × GGN oraz dowolna

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

Wskazania do stosowania

wartość AspAT, n= 71) a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq GGN, n= 401). Brak dostępnych danych od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (NCI) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5 \times$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC): po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ (patrz punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK (patrz punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Drobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Terapia skojarzona z produktem Tecentriq
Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1 ChPL Tecentriq).

Leczenie pierwszego rzutu w chorobie rozległej DRPTecentriq w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem

W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie produkt Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg.

Czas trwania leczenia

W przypadku DRP w chorobie rozległej oraz w pierwszej linii leczenia NDRP u pacjentów, którym podawany jest produkt leczniczy Tecentriq w skoja-

Dawkowanie i sposób podawania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

rzeniu z karboplatiną i nab-paklitakselem, zaleca się stosowanie produktu leczniczego Tecentriq do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz (patrz punkt 5.1).

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować 3-tygodniowe odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia

ChPL zawiera szczegółowe wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz: Tabela 1 w ChPL Tecentriq).

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL Tecentriq).

Pacjenci rasy azjatyckiej Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m² pc. co trzy tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL Tecentriq). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL Tecentriq).

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC (patrz punkt 4.4 i 5.1 ChPL Tecentriq).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL Tecentriq.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Identyfikowalność**

Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

produktu leczniczego podanego pacjentowi. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT > 3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT $> 5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 3 \times$ GGN).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwałe przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowordzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8). Należy

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/*myasthenia gravis* lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Opis ocenianej interwencji - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8). Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C, istotna choroba sercowo-naczyniowa oraz pacjenci z nieodpowiednią czynnością układu krwiotwórczego i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu byli wykluczeni z badań klinicznych.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Wszystkie osoby przepisujące produkt leczniczy Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla lekarza i wytycznymi dotyczącymi postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę ostrzegawczą dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq nie jest refundowany u chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Atezolizumab jest finansowany ze środków publicznych zgodnie z załącznikiem B.6. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Atezolizumab jest stosowany w ramach wspomnianego programu lekowego w leczeniu II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (MZ 30/08/2019).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Wcześniejsza ocena, prowadzona w 2018 r. na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dotyczyła wskazania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (szczegóły tej oceny podsumowano w tabeli poniżej).

Tabela 26. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq.

Dokument	Stanowisko/rekomendacja
Ocena na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (AOTMiT 23/2018)	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p>
Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 22/2018)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie. Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq oraz uzgodnionym programie lekowym. W związku z czym wyniki zdrowotne uzyskiwane w rzeczywistości w danej populacji mogą być odmienne niż wykazane w badaniach.</p> <p>Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetrek-</p>

Dokument	Stanowisko/rekomendacja
	<p>sedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetaksem jak i pemetrekse-dem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetaksem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>

Dodatkowo w 2019 r. rozpoczęto ocenę leku Tecentriq na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (AOTMiT 151/2019).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu postaci rozległej drobnokomórkowego raka płuca przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 23 września 2019 r.

Tabela 27. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu 1. linii ES-DRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	2019	negatywna	Wnioskowane wskazanie: w leczeniu I linii DRP w stadium rozległym, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	bd.	w toku	Wnioskowane wskazanie: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem u chorych z nieleczoną rozległą postacią DRP, w ramach wskazania rejestracyjnego. Planowane zakończenie: 11 grudnia 2019 r.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	bd.	w toku	Wnioskowane wskazanie: w leczeniu I linii rozległej postaci DRP, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i etopozydem.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	2019	bd.	Wnioskowane wskazanie: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu I linii chorych z rozległą postacią DRP.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	bd.	bd.	bd.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	bd.	bd.	bd.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	bd.	bd.	bd.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	bd.	bd.	bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	bd.	bd.	bd.

W portalu internetowym australijskiej agencji HTA zamieszczono informację o planowanej na lipiec 2019 ocenie leku Tecentriq we wskazaniu leczenie I linii DRP w stadium rozległym, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii (*Section 100 Chemotherapy Cancer Drugs*) (PBAC 2019). Zgodnie z do-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

stępnymi informacjami eksperci PBAC wydali negatywną rekomendację dotyczącą finansowania w rozpatrywanym wskazaniu. W dokumencie wskazywano na umiarkowaną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego po terapii atezolizumabem. Pomimo, iż efekt ten opisano jako klinicznie istotny autorzy rekomendacji uznali, że jego trwałość jest niepewna, podobnie jak niepewny jest wpływ na jakość życia chorych. Dodatkowo wskazywano na niepewność oszacowania inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów oraz jego nieakceptowalnie wysoką wartość przy proponowanej cenie leku. Jednocześnie podkreślono, że w grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie efektywnego leczenia (PBAC 2019a). Pełna treść rekomendacji nie jest jeszcze dostępna.

Na stronie internetowej brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence* odnaleziono informację o rozpoczęciu oceny produktu leczniczego Tecentriq. Wskazanie wnioskowane obejmuje podanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem chorym z nieleczoną rozległą postacią DRP, w ramach wskazania rejestracyjnego. Planowana data zakończenia oceny została wyznaczona na 11 grudnia 2019 r. (NICE 2019a).

Podobnie kanadyjska agencja HTA poinformowała na swej stronie o rozpoczęciu oceny produktu leczniczego Tecentriq. Ewaluacja prowadzona w ramach *CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review* dotyczyć będzie zastosowania atezolizumabu w leczeniu I linii rozległej postaci DRP, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i etopozydem (CADTH 2019).

Irlandzka agencja HTA *National Centre for Pharmacoeconomics* po zakończeniu szybkiego przeglądu (*rapid review*) wydała rekomendację zalecając przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu I linii chorych z rozległą postacią DRP (NCPE 2019).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na rozległą postać DRP stosowana jest głównie chemioterapia w schematach opartych na cisplatynie lub karboplatynie (Krzakowski 2019, NICE 2019, NCCN 2.2019, CCA 2017, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, ESMO 2011, JSMO 2013, CCO 2017, SCA 2015, BCPHSA 2014, AHS 2012), najczęściej w skojarzeniu z etopozydem (Krzakowski 2019, NCCN 2.2019, CCA 2017, HSE 2017, LCA 2016, ASCO 2015, ESMO 2011, JSMO 2013, CCO 2017, SCA 2015, BCPHSA 2014, AHS 2012).

Postępowanie takie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wymienione substancje czynne są finansowane ze środków publicznych w ramach załącznika C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu ICD-10 C34 (MZ 30/08/2019).

W niemieckim badaniu rejestrowym obejmującym 432 chorych na DRP w stadium rozległym 93% pacjentów stosowało w I linii leczenia schematy oparte na pochodnych platyny. Spośród nich 46,3% stosowało schemat karboplatyna + etopozyd, natomiast 35,1% chorych schemat cisplatyna + etopozyd. U pozostałych chorych stosowano schematy trójlekowe lub topotekan ($\leq 3,5\%$ każdy) (Steffens 2019). W związku z jednolitymi zaleceniami zarówno zagranicznych, jak i polskich towarzystw medycznych dotyczących terapii chorych na DRP w stadium rozległym i przy dotychczasowym braku, poza chemioterapią, innych form farmakoterapii tego schorzenia, należy przyjąć, że praktyka kliniczna w Polsce nie będzie odbiegała od praktyki stosowanej w innych państwach.

Dodatkowo, jak wykazano w metaanalizie danych z poziomu pacjenta pochodzących z 4 badań RCT (68% chorych miało rozległą postać DRP), zastosowanie skojarzenia cisplatyna + etopozyd w porównaniu do schematu karboplatyna + etopozyd nie wiązało się z znanymi różnicami w odsetkach odpowiedzi na leczenie (67% vs 66%), medianie przeżycia wolnego od progresji (5,5 vs 5,3 miesiąca) lub przeżycia całkowitego (9,6 vs 9,4 miesiąca) (*NCCN. 1.2019, Rossi 2012*). Zastosowanie karboplatyny, z uwagi na jej korzystniejszy w porównaniu z cisplatyną profil bezpieczeństwa, jest również uzasadnione w przypadku chorych obarczonych chorobami współistniejącymi np. zaburzeniami czynności nerek (*Krzakowski 2019*).

Komparator dla ocenianej interwencji będzie zatem stanowić chemioterapia w schemacie karboplatyna + etopozyd oraz dodatkowo, w schemacie cisplatyna + etopozyd.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Tradycyjna ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *overall survival*) oraz **czas do progresji** (PFS, z ang. *progression-free survival*). Zgodnie z wytycznymi EMA ocena PFS powinna być oparta na kryteriach radiologicznych np. RECIST (*EMA 2017*). W ocenie należy uwzględnić również **odpowiedź na leczenie** ocenianą, podobnie jak PFS, zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami np. RECIST (*EMA 2012*).

Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić punkty końcowe typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*) tj. ocenę jakości życia oraz bezpieczeństwo terapii (*EMA 2016*).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia chorych na raka drobnokomórkowego płuca w stadium rozległym, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań efektywności praktycznej) dotyczących atezolizumabu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym wg klasyfikacji VALG, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu choroby rozległej 	<ul style="list-style-type: none"> rak płuca inny niż drobnokomórkowy pacjenci wcześniej stosujący leczenie systemowe stadium rozległego w przypadku badań włączonych do porównania pośredniego, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych klinicznych, dopuszczano badania prowadzone w populacji w stadium ograniczonym i rozległym, pod warunkiem wyróżnienia wyników w stadium rozległym, jak również prowadzone w populacji szerszej niż ścisłe kryteria programu lekowego odnośnie stopnia sprawności i zajęcia OUN

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Tecentriq (atezolizumab) stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z ChPL Tecentriq
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia standardowa w schematach: <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna + etopozyd – cisplatyna + etopozyd 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane komparatory W ramach porównania pośredniego włączano badania porównujące schematy: karboplatyna + etopozyd vs cisplatyna + etopozyd
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> – OS – PFS – odpowiedź na leczenie – jakość życia ocena bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych Porównanie pośrednie: badania z grupą kontrolną umożliwiające porównanie ocenianych schematów chemioterapii standardowej Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne Wyłącznie abstrakty doniesień konferencyjnych Badania bez grupy kontrolnej Opracowania poglądowe, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny

Ponadto przeprowadzona zostanie dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego DRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMIT 2016). W przypadku stwierdzenia braku

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumab jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Tecentriq w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia I linii zaawansowanego DRP, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddany zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

10.1.1 Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 29. Jakość dowodów naukowych i kryteria rekomendacji uwzględnione w polskich wytycznych praktyki klinicznej (*Jassem 2018*).

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określane indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

10.1.2 *National Comprehensive Cancer Network*

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN (*NCCN 2.2019*).

Klasyfikacja dowodów naukowych i konsensus	
1	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości
2A	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
2B	Konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
3	Brak konsensusu ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach jakiegokolwiek jakości

10.1.3 Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 31. Klasyfikacja siły dowodów naukowych wg *Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party (CCA 2017)*.

Kategoria dowodów naukowych	Interwencja	Wskazanie	Rokowanie	Etiologia	Skryning
I	przegląd systematyczny badań kategorii II	przegląd systematyczny badań kategorii II	przegląd systematyczny badań kategorii II	przegląd systematyczny badań kategorii II	przegląd systematyczny badań II kategorii
II	badania RCT	badanie z niezależnym, zaślepionym porównaniem z prawidłową kontrolą	badanie prospektywne, kohortowe	badanie prospektywne, kohortowe	badania RCT
III-1	badanie z pseudorandomizacją	badanie z niezależnym, zaślepionym porównaniem z prawidłową kontrolą w odpowiedniej populacji	wszystkie rodzaje lub żaden	wszystkie rodzaje lub żaden	badanie z pseudorandomizacją
III-2	badanie z grupą kontrolną: bez randomizacji; kohortowe; kliniczno-kontrolne; serie przypadków	porównanie ze standardem postępowania nie kwalifikujące się jako dowody kategorii II lub III-1	analiza czynników rokowniczych wśród pacjentów nieleczonego z raka płuca kontrolni badania RCT	badanie retrospektywne, kohortowe	badanie: bez randomizacji; kohortowe; kliniczno-kontrolne, serie przypadków
III-3	badania bez grupy kontrolnej: z kontrolą historyczną; ≥ 2 badania jednoramienne; serie przypadków	diagnostyczne badania kliniczno-kontrolne	badanie retrospektywne, kohortowe	badanie kliniczno-kontrolne	badania bez grupy kontrolnej: z kontrolą historyczną; ≥ 2 badania jednoramienne
IV	serie przypadków z wynikami post-test lub pre-test/post-test	badanie wydajności diagnostycznej (brak standardu postępowania)	serie przypadków lub kohorta pacjentów w różnych stadiach zaawansowania	badanie przekrojowe	serie przypadków

Tabela 32. Klasyfikacja siły rekomendacji wg *Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party (CCA 2017)*.

Składowa rekomendacji	Stopień rekomendacji			
	A (<i>excellent</i>)	B (<i>good</i>)	C (<i>satisfactory</i>)	D (<i>poor</i>)
rodzaj i ilość dostępnych dowodów naukowych ^{1,2}	≥ 1 badania I kategorii o niskim ryzyku błędu systematycznego (<i>bias</i>) lub badania kategorii II o niskim ryzyku błędu systematycznego (<i>bias</i>)	1-2 badania II kategorii o niskim ryzyku błędu systematycznego (<i>bias</i>) lub przeglądy systematyczne/badania III kategorii o niskim ryzyku błędu syste-	1-2 badania III kategorii o niskim ryzyku błędu systematycznego (<i>bias</i>) lub badania I lub II kategorii o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego	badania IV kategorii lub badania I-III kategorii o wysokim ryzyku błędu systematycznego (<i>bias</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Składowa rekomendacji	Stopień rekomendacji			
	A (<i>excellent</i>)	B (<i>good</i>) matycznego (<i>bias</i>)	C (<i>satisfactory</i>) (<i>bias</i>)	D (<i>poor</i>)
spójność ^{2,3}	wszystkie wyniki spójne	wszystkie wyniki spójne, niespójności mogą być wyjaśnione	pewna niespójność odzwierciedlająca niepewność wokół pytania klinicznego	brak spójności wyników
efekt kliniczny	rozległy	znaczący	umiarkowany	nieznaczny lub ograniczony
możliwość generalizacji wyników	populacja badań zgodna z populacją docelową wytycznych	populacja badań zbliżona do populacji docelowej wytycznych	populacja badań niezgodna z populacją docelową wytycznych, jednak z punktu klinicznego oceni na technologia może być w niej zastosowana ⁴	populacja badań niezgodna z populacją docelową wytycznych trudno ocenić, czy oceniana technologia może być w niej zastosowana
możliwość zastosowania	technologia możliwa do bezpośredniego zastosowania w kontekście australijskiej opieki zdrowotnej	technologia możliwa do zastosowania w kontekście australijskiej opieki zdrowotnej z pewnymi zastrzeżeniami	technologia prawdopodobnie możliwa do zastosowania w kontekście australijskiej opieki zdrowotnej z pewnymi zastrzeżeniami	technologia niemożliwa do zastosowania w kontekście australijskiej opieki zdrowotnej

1 rodzaj dostępnych dowodów naukowych określany na podstawie Tabela 31;

2 w przypadku rekomendacji A i B rodzaj i ilość dostępnych dowodów naukowych oraz spójność również muszą być ocenione jako A i B;

3 w przypadku wyłącznie jednego badania nie rozważa się danego kryterium;

4 np. wyniki uzyskane w populacji dorosłych mogą być przełożone na populację pediatryczną lub wyniki oceny psychologicznej u pacjentów z jednym typem nowotworu mogą mieć zastosowanie w innych typach raka.

10.1.4 American Society of Clinical Oncology

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 33. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych wg ASCO (ASCO 2014).

Typ rekomendacji	Definicja
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplementcie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

Tabela 34. Klasyfikacja siły rekomendacji wg ASCO (ASCO 2014).

Klasyfikacja siły rekomendacji	Definicja
Silna	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Tabela 35. Klasyfikacja jakości dowodów wg ASCO (ASCO 2014).

Klasyfikacja jakości dowodów	Definicja
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

10.1.5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

System ten oparty został na poziomach wiarygodności dowodów naukowych oraz powiązanych z nimi stopniach rekomendacji, które opisano poniżej:

Tabela 36. System klasyfikacji rekomendacji SIGN (*SIGN 2014*).

Poziom wiarygodności dowodu naukowego	
1 ⁺⁺	metaanalizy o wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu
1 ⁺	poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu
1 ⁻	metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu
2 ⁺⁺	wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem, że badana zależność jest powszechna
2 ⁺	poprawnie przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że badana zależność jest powszechna
2 ⁻	badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem, że badana zależność nie jest powszechna
3	badania nieanalityczne np. opisy przypadków, opisy serii przypadków
4	opinie ekspertów
Stopień rekomendacji*	
A	rekomendacja oparta na ≥ 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznych lub badaniu RCT określonym jako 1 ⁺⁺ oraz bezpośrednio odnosząca się do populacji docelowej lub przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 1 ⁺ oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników
B	przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 2 ⁺⁺ , oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 1 ⁺⁺ lub 1 ⁺
C	przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 2 ⁺ , oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 2 ⁺⁺
D	poziom wiarygodności dowodów 3 lub 4 lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 2 ⁺
Dobra praktyka kliniczna	
√	rekomendacja wydana na podstawie doświadczenia klinicznego ekspertów
* stopień rekomendacji jest powiązany z wiarygodnością dowodów naukowych, na których została ona oparta; nie odnosi się do ważności rekomendacji z punktu klinicznego.	

10.1.6 European Society of Medical Oncology

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 37. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń ESMO (*ESMO 2011*).

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane
	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
III – prospektywne badania kohortowe	wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

10.2 Opis komparatora – schematy z udziałem etopozydu

Poniższe opracowanie dotyczące przykładowego produktu leczniczego refundowanego ze środków publicznych zawierającego substancję czynną etopozyd powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 12.12.2017 r. (*ChPL Etoposid-Ebewe 2017*).

Tabela 38. Opis komparatora – schematy z udziałem etopozydu.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny.
Kod ATC	L01CB01
Dostępne preparaty	<p>Etoposid-Ebewe, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiolka po 2,5 ml zawierająca 50 mg etopozydu • 1 fiolka po 5 ml zawierająca 100 mg etopozydu • 1 fiolka po 10 ml zawierająca 200 mg etopozydu • 1 fiolka po 20 ml zawierająca 400 mg etopozydu

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

Główny efekt działania etopozydzu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydzu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoisomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

Po dożylniej infuzji lub doustnym podaniu kapsułek wartości Cmax i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami.

Dystrybucja

Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów. Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. *In vitro* etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego.

Stopień wiązania etopozydzu jest bezpośrednio zależny od stężenia albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników. Niezwiązana część etopozydzu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.

Metabolizm

W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasy [9-(4,6-O-etylideno-β-d-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetyloepipodofilowego], tworzonego w wyniku przerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalane są również glukoronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozydzu. Ponadto ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym losy etopozydzu w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a biologiczny okres półtrwania od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m² pc. i, jak w przypadku biologicznego okresu półtrwania, są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozydzu znakowanego 14C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydalanany był z moczem średnio w 56% (45% dawki wydalanych było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość lub nielinowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

osoczu (C_{max}) rosną liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozydu nie zmniejsza się.

Populacja osób w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku > 65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydalane jest z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozydu wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc, czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydalany zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozydu z osocza u dzieci nie jest znany. Podwyższona aktywność SGPT u dzieci związana jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozydu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem albumin w osoczu a klirensiem nerkowym etopozydu.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z lekami

W pewnym badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach *in vitro* etopozydu znakowanego ¹⁴C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiągniętych w warunkach *in vivo*.

Rak jądra: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

Drobnokomórkowy rak płuc: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Chłoniak Hodgkina: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Wskazanie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

Chłoniak nieziarniczy: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ostra białaczka szpikowa: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ciążowa choroba trofoblastyczna: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciąży choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.

Rak jajnika: Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych. Etoposid-Ebewe jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

Podawanie leku Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dorośli

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etoposid-Ebewe to 50 do 100 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu leku Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na lek Etoposid-Ebewe może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu leku Etoposid-Ebewe ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

Populacja osób w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Chłoniak Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; ostra białaczka szpikowa

Etoposid-Ebewe stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m² pc./dobę przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z innymi

Dawkowanie i sposób podawania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

mi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

Rak jajnika; drobnokomórkowy rak płuc; ciężowa choroba trofoblastyczna; rak jądra

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Etoposid-Ebewe u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

Wynik pomiaru klirensu kreatyniny	Dawka etopozydu
>50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozydu jest jeszcze bardziej zmniejszony. Wielkość kolejnych dawek w przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania leku przez pacjenta i efektów klinicznych. Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie.

Sposób podawania

Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej (zwykle przez 30 do 60 minut)

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami
- Laktacja

Przeciwwskazania

Podawanie leku Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie leku Etoposid-Ebewe w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą leku Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność i należyście rozważyć potrzebę dalszego stosowania leku oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

Mielosupresja

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią lekiem Etoposid-Ebewe. Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozydu. Pacjenci leczeni za pomocą leku Etoposid-Ebewe muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki leku Etoposid-Ebewe: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Leku Etoposid-Ebewe nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakakolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie lekiem Etoposid-Ebewe.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zsugerowano, że jakąś rolę odgrywają tu oba schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozydu, ale nie zostało to jasno określone.

W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwijała się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki *de novo*. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesięcy.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania leku Etoposid-Ebewe, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Etoposid-Ebewe, podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Niedociśnienie

Etoposid-Ebewe należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Reakcja w miejscu wkłucia

Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania leku Etoposid-Ebewe. Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca

Opis komparatora

się, aby podczas podawania leku bacznie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozydu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny <15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie, należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach. W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważyć możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się leku.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

- Alkohol benzylowy

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

- Etanol

Ponieważ produkt Etoposid-Ebewe zawiera alkohol etylowy (260,60 mg/ml), należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania.

Opis komparatora	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Postępować zgodnie z wytycznymi dla produktów cytotoksycznych.</p> <p>Nie należy stosować nierozcieńzonego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.</p> <p>Koncentrat należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodu lub izotonicznym roztworem glukozy do infuzji. Stężenie etopozydu w rozcieńczonym roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 0,4 mg/ml ze względu na ryzyko wytrącania się osadu.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas przygotowywania etopozydu do użycia konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności (rękawiczki, maska, odzież ochronna). Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji skórnych należy unikać kontaktu produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi.</p> <p>W razie przypadkowego kontaktu etopozydu ze skórą lub błonami śluzowymi należy przemyć je dużą ilością wody z mydłem.</p> <p>Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu oraz sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieścić w wyznaczonym szczelnym pojemniku i usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.</p> <p>Należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży.</p>

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie ze środków publicznych finansowane są następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną etopozyd: Etoposid – Ebewe, Etopozyd Accord (MZ 30/08/2019).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

10.3 Opis komparatora – schematy z udziałem karboplatyny

Poniższe opracowanie dotyczące przykładowego produktu leczniczego refundowanego ze środków publicznych zawierającego substancję czynną karboplatyna powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 31.05.2018 r. (*ChPL Carboplatin Pfizer 2018*).

Tabela 39. Opis komparatora – schematy z udziałem karboplatyny.

Opis komparatora		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	4774
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	31.05.2018
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, związki platyny
	Kod ATC	L01XA02
	Dostępne preparaty	Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 5 ml, 15 ml lub 45 ml roztworu
Właściwości farmakodynamiczne i farmako-	Właściwości farmakodynamiczne	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora	
kinetyczne	<p>Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojoma niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Eliminacja: po podaniu dożylnym pojedynczej dawki we wlewie trwającym jedną godzinę, całkowite stężenie platyny oraz wolnej platyny w osoczu obniża się dwufazowo, według reguł kinetyki reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny, czas półtrwania w pierwszej fazie (t_{α}) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie (t_{β}) – około 6 godzin. Eliminacja platyny całkowitej zachodzi z podobnym czasem półtrwania w pierwszej fazie, z kolei w drugiej fazie czas półtrwania platyny całkowitej może przekroczyć 24 godziny.</p> <p>Karboplatyna jest wydalana głównie przez nerki. Większa część leku jest wydalana w trakcie pierwszych sześciu godzin po podaniu, a około 59-70% podanej karboplatyny może być odzyskane z moczu w ciągu 24 godzin. 32% podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej. Zaleca się redukcję dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Karboplatyna wiąże się z białkami w mniejszym stopniu niż cisplatyna. Z początku, wiązanie z białkami jest słabe – około 29% karboplatyny wiąże się z białkami w pierwszych 4 godzinach po podaniu. Po upływie 24 godzin odsetek procentowy związanego leku wynosi 85-89%.</p>
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymały schematy leczenia zawierające cisplatynę), • drobnokomórkowy rak płuca.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.</p> <p>Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów, z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.</p> <p>U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego), zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20-25%.</p> <p>W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną.</p> <p>Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

produktu.

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do **krótkotrwałego wlewu dożylnego** o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydalana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta. Początkowa dawka karboplatyny jest obliczana przy pomocy wzoru Calverta, opartego na wyjściowej ocenie czynności nerek i docelowym AUC:

$$\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status pacjenta
5-7 mg/ml × min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej nieleczony
4-6 mg/ml × min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml × min	karboplatyna + cyklofosfamid	wcześniej nieleczony

Uwaga: Dawka obliczana przy pomocy wzoru Calverta jest podana w mg, a nie w mg/m² pc.

Brak dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie. Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia - zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi, w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora	
Przeciwwskazania	<p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta, zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży.</p> <p>Karboplatyna jest przeciwwskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz z nadwrażliwością na inne związki zawierające platynę, • u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, • u pacjentów z ciężką mielosupresją, • podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze, • u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie, • u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią. <p>Leczenie karboplatyną powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie pozwalające na leczenie i (lub) profilaktykę ewentualnych powikłań. Karboplatyna powinna być podawana jedynie pod stałym nadzorem lekarzy doświadczonych w dziedzinie chemioterapii oraz jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Należy regularnie wykonywać badania krwi oraz czynności nerek i wątroby. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek lub wątroby.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy</p> <p>Leukopenia, neutropenia i małopłytkowość są zależne od dawki i ograniczają dawkę produktu. Należy często kontrolować morfologię krwi obwodowej podczas leczenia karboplatyną, a w przypadku wystąpienia działania toksycznego, do czasu powrotu do wartości prawidłowych. Nadir występuje w dniu 21. (mediana) u pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii i w dniu 15. (mediana) u pacjentów otrzymujących karboplatynę w leczeniu skojarzonym z innymi produktami przeciwnowotworowymi. Według ogólnej zasady, nie należy powtarzać podawania kolejnych kursów wstrzyknięć karboplatyny do czasu, gdy liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilii nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.</p> <p>Niedokrwistość występuje często i kumuluje się. Bardzo rzadko konieczna jest transfuzja krwi. U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu. Nasilenie mielosupresji jest większe u pacjentów uprzednio otrzymujących chemioterapię (zwłaszcza cisplatynę) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek. W tych grupach pacjentów należy odpowiednio zmniejszyć dawkę początkową karboplatyny i ściśle monitorować parametry krwi pomiędzy kursami.</p>

Opis komparatora

Działanie mielosupresyjne może być addytywne do działań wynikających z chemioterapii skojarzonej. Pacjenci z ciężką i utrzymującą się mielosupresją są w grupie wysokiego ryzyka powikłań w postaci zakażeń, w tym zgonu. W przypadku wystąpienia powikłań, karboplatinę należy odstawić.

Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatiną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Leczenie ciężkiej toksyczności hematologicznej może składać się z leczenia podtrzymującego: podawania leków stosowanych w zakażeniach, które są powikłaniami występujących stanów klinicznych, przetoczenia produktów krwiopochodnych, autologicznego przeszczepienie szpiku, przeszczepu obwodowych komórek macierzystych oraz zastosowania leków hematopoetycznych.

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, niewynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, ang. *Haemolytic-uraemic syndrome*)

Zespół hemolityczno-mocznicowy jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu. Karboplatinę należy odstawić w przypadku wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny z jednoczesnym wystąpieniem małopłytkowości, zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Niewydolność nerek może być nieodwracalna po zakończeniu terapii i mogą być konieczne dializy.

Nefrotoksyczność

Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, w związku z czym, u pacjentów otrzymujących produkt należy monitorować czynność nerek. Mimo działania nefrotoksycznego na ogół nie jest konieczne zmniejszenie dawki. W przeciwieństwie do terapii cisplatiną, nie jest wymagane stosowanie nawadniania przed leczeniem i po leczeniu, chociaż u niektórych pacjentów może wystąpić spadek klirensu kreatyniny. W grupie pacjentów z uszkodzeniem nerek w wyniku wcześniejszej chemioterapii częściej zdarzają się zaburzenia czynności nerek po karboplatinie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wpływ karboplatyny na system krwiotwórczy jest bardziej nasilony i trwa dłużej niż w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatiną należy prowadzić szczególnie ostrożnie.

Neurotoksyczność

Chociaż obwodowa toksyczność neurologiczna występuje zazwyczaj często, jest łagodna i ogranicza się do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych, to jej częstość zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) u pacjentów uprzednio leczonych cisplatiną. Należy regularnie monitorować pacjentów i przeprowadzać badania neurologiczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, po podaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku. W ciągu kilku tygodni od zaprzestania stosowania dużych dawek następuje całkowite odzyskanie wzroku lub w znacznej części.

Ototoksyczność

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

W trakcie leczenia karboplatiną zgłaszano zaburzenia słuchu. Ototoksyczność może być bardziej nasiloną u dzieci. W grupie dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu z opóźnionym wystąpieniem. Zaleca się długoterminowe badania słuchu po zakończeniu leczenia w tej populacji pacjentów. Ototoksyczność jest zależna od dawki skumulowanej. Częstość oraz nasilenie zaburzeń słuchu rośnie wraz z podawaniem coraz większych i (lub) powtarzanych dawek karboplatyny lub w następstwie leczenia innym produktem o działaniu ototoksycznym, cisplatiną. Zaleca się wykonywanie badań słuchu w trakcie leczenia. Istotne pogorszenie słuchu może wymagać modyfikacji dawek lub odstawienia produktu.

Mutagenność i karcynogenność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że karboplatyna ma działanie mutagenne i teratogenne. Nie potwierdzono natomiast karcynogennego wpływu karboplatyny, jednakże związki o podobnym mechanizmie działania do karboplatyny wykazują ten wpływ. W trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia karboplatiną kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję. W wyniku leczenia karboplatiną prawdopodobne jest wystąpienie nieodwracalnej niepłodności, o czym należy poinformować pacjentów.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych związków mających postać kompleksu platyny, w trakcie perfuzji bardzo często mogą wystąpić reakcje alergiczne na karboplatinę, wymagające przerwania perfuzji i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Pacjentów otrzymujących karboplatinę należy monitorować w kierunku potencjalnych reakcji rzekomoanafilaktycznych, jak też powinny być łatwo dostępne urządzenia i produkty do leczenia takich reakcji (np. leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, tlen). Dla wszystkich związków platyny zgłaszano reakcje krzyżowe, czasami prowadzące do zgonu.

Wpływ na przewód pokarmowy

Karboplatyna może powodować wymioty. Częstość występowania i stopień nasilenia wymiotów można zredukować poprzez premedykację z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych lub podanie karboplatyny w ciągłym wlewie dożylnym w okresie 24 godzin bądź podawanie tego leku dożylnie w dawkach podzielonych przez 5 kolejnych dni zamiast jednego wlewu dożylnego. Szczególnie skutecznymi lekami przeciwwymiotnymi mogą być selektywne inhibitory receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃) (np. ondansetron), a także antagoniści receptorów dopaminowych (np. metoklopramid); a u pacjentów z nasilonymi lub nawracającymi wymiotami można rozważyć leczenie skojarzone.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*)

U pacjentów otrzymujących karboplatinę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadkim, odwracalnym po odstawieniu leczenia, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może przebiegać z

Opis komparatora	
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>drżawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi. Rozpoznanie RPLS ustala się w oparciu o rezonans magnetyczny (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>).</p> <p>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</p> <p>W badaniach dotyczących podawania karboplatyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem u pacjentów w podeszłym wieku leczonych karboplatyną, istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej małopłytkowości niż w przypadku młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku często występuje zmniejszenie wydolności nerek, dlatego przy określaniu dawki należy wziąć to pod uwagę.</p> <p>Inne</p> <p>Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów ze zmniejszoną odpornością w wyniku podawania produktów przeciwnowotworowych, w tym karboplatyny, może powodować wystąpienie ciężkich lub prowadzących do zgonu infekcji. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących karboplatynę. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na nie może być zmniejszona.</p> <p>Leczenie karboplatyną powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie pozwalające na leczenie i (lub) profilaktykę ewentualnych powikłań. Karboplatyna powinna być podawana jedynie pod stałym nadzorem lekarzy doświadczonych w dziedzinie chemioterapii oraz jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Należy regularnie wykonywać badania krwi oraz czynności nerek i wątroby. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek lub wątroby.</p>

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniem ze środków publicznych objęte są następujące produkty lecznicze: Carbomedac, Carboplatin – Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer (MZ 30/08/2019).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

10.4 Opis komparatora – schematy z udziałem cisplatyny

Poniższe opracowanie dotyczące przykładowego produktu leczniczego refundowanego ze środków publicznych zawierającego substancję czynną cisplatyna powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 18.04.2019 r. (*ChPL Cisplatin-Ebewe 2019*).

Tabela 40. Opis komparatora - schematy z udziałem cisplatyny.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/1808
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.04.2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC	L01XA01
Dostępne preparaty	Cisplatin-Ebewe, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiolka zawierająca 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg cisplatyny) • 1 fiolka zawierająca 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (25 mg cisplatyny)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

- 1 fiolka zawierająca 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (50 mg cisplatyny)

Właściwości farmakodynamiczne

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenie stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, i najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku. Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: t_{0,5} dystrybucji: 10-60 minut, t_{0,5} końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni. W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości platyny z białkiem faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Wskazanie

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy

Dawkowanie i sposób podawania

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Rozcieńczony roztwór należy podawać tylko w infuzji dożylniej. Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Dawkowanie

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: - pojedyncza dawka wynosząca od 50 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni, - od 15 do 20 mg/m² pc./dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin. Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylnie podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego
- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną sto-

Przeciwwskazania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

sowaną profilaktyczni

Cisplatyna reaguje z metalicznym glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Dlatego należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie: czynności nerek; czynności wątroby; czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi); stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu). Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości: stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 130 \mu\text{mol/l}$, co odpowiada $1,5 \text{ mg/dl}$); stężenia mocznika w surowicy ($4000 \mu\text{l} [>4,0 \times 10^9 /\text{l}]$); liczby płytek krwi ($>100\,000/\mu\text{l} [100 \times 10^9 /\text{l}]$); prawidłowego audiogramu.

Dowiedziano, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

Działanie nefrotoksyczne

Cisplatyna powoduje ciężkie, kumulacyjne działanie nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Nefrotoksyczne działanie cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę. Odpowiednią diurezę można uzyskać przez właściwe nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny (podanie dożylne 2 litrów odpowiedniego płynu) i po zakończeniu infuzji cisplatyny (zaleca się podanie w ciągu doby płynu w ilości $2500 \text{ ml/m}^2 \text{ pc.}$). Jeśli znaczące nawodnienie nie wystarcza do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można zastosować diurezę osmotyczną (np. podać mannitol).

Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii. Neuropatie mogą być nieodwracalne i mogą objawiać się parestezją, zniesieniem odruchów i utratą czucia głębokiego oraz drżeniem. Notowano również zaburzenia funkcji motorycznych. Należy regularnie przeprowadzać badanie neurologiczne. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

Działanie ototoksyczne

U około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w pojedynczej dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ obserwowano działanie ototoksyczne, objawiające się szumem w uszach i (lub) utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może występować osłabiona zdolność słyszenia mowy. Działanie ototoksyczne może być silniejsze u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna; występuje częściej i z większym nasileniem po wielokrotnym dawkowaniu. Jednak głuchotę odnotowuje się rzadko po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasiloną przez napromienianie czaszki zastosowane przed lub w trakcie

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Opis komparatora

podawania cisplatyny i może mieć związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczne działanie cisplatyny jest odwracalne. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Notowano również toksyczność dla narządu przedsionkowego.

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w większości przypadków podczas perfuzji. Konieczne jest wtedy przerwanie infuzji i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich związków platyny notowano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem.

Czynność wątroby i parametry hematologiczne

Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne i wartości wskaźników czynności wątroby.

Możliwe działania rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z zastosowaniem innych środków wywołujących białaczkę.

Reakcje w miejscu podania

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu infuzji. Ze względu na możliwość wynaczynienia, w trakcie infuzji zaleca się uważne kontrolowanie, czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane).

Ostrzeżenie

Działanie toksyczne tego cytostatyku jest znacznie większe niż związane zwykle ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej. Dowiedziano, że cisplatyna ma działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne o charakterze kumulacyjnym. Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów ustępują one po 24 godzinach, zaś lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do tygodnia po podaniu cisplatyny. Nudności i wymioty mogą być silne i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może skutecznie złagodzić nudności i wymioty albo zapobiec ich wystąpieniu. Należy wyrównać niedobór płynów spowodowany przez wymioty i biegunkę. Należy ściśle nadzorować stan pacjenta w odniesieniu do działania ototoksycznego, zahamowania czynności szpiku kostnego i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). Wykazano mutagenne działanie cisplatyny. Może ona również zaburzać płodność. Podczas długotrwałego stosowania cisplatyny należy pamiętać o wykazanym działaniu rakotwórczym innych leków przeciwnowotworowych. Przygotowanie roztworu do podania dożylnego Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów leczniczych, podczas postępowania z roztworem cisplatyny zasadnicze znaczenie ma zachowanie środków ostrożności. Nieumyślny kontakt produktu leczniczego ze skórą może spowodować jej uszkodzenie. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych. W razie kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi zaleca się dokładne przemycie ich wodą z mydłem. Podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego

Opis komparatora	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>go należy przestrzegać zasad postępowania z lekami cytostatycznymi. Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak w nim stałych cząstek.</p> <p>Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować bezpłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.</p> <p>Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.</p>

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie ze środków publicznych finansowane są następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną cisplatyna: Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord (MZ 30/08/2019).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

10.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) (MZ 30/08/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg/ml								
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 100 mg								
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg/ml								
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	32,83	34,47	34,47	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 25	1020.0, Gemci-	102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 1000 mg	ml	tabinum						
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcibabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcibabinum	205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpiecza-	1026.0, analogi somatostatyny	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		jącym + igła							
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.0, analogi somatostatyny	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Mitomycinum</i>	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	C.42.	bezpłatny	0
<i>Mitomycinum</i>	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	C.42.	bezpłatny	0
<i>Mitomycinum</i>	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	77,11	C.42.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	2268,00	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2678,40	2812,32	2812,32	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	4017,60	4218,48	4218,48	<1>C.45.a.;	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	dziania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	rozp. 2 ml	somatostatyny				<2>C.45.b.		
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	C.57.1.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	1458,00	1530,90	1530,90	C.57.1.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1038.1, Topotecanum inj.	140,40	147,42	147,42	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 30	1 kaps.	1042.2, Vinorel-	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg		binum p.o.						
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW
W PROGRAMIE

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH
PROGRAMU

Redacted table content

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	korekta
[REDAKCYJA]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	liczebność populacji docelowej

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2018</i>).....	14
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2018, Travis 2015</i>).....	15
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>Krzakowski 2019</i>).....	16
Tabela 4. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2019, Jassem 2018</i>).....	18
Tabela 5. Najczęstsze miejsca tworzenia przerzutów w przebiegu DRP (<i>Hanrahan 2010</i>).....	19
Tabela 6. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (<i>Jassem 2018</i>).....	19
Tabela 7. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).....	22
Tabela 8. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2018</i>).....	22
Tabela 9. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (<i>Krzakowski 2019</i>).....	26
Tabela 10. Stopnie zaawansowania raka płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).....	28
Tabela 11. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2016 (<i>KRN 2019</i>).....	30
Tabela 12. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie ICD-10 C34 (<i>AWA Tecentriq 2018</i>).....	31
Tabela 13. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD-10 C34 z rozszerzeniami (<i>AWA Tafinlar 2019</i>).....	31
Tabela 14. Koszty bezpośrednie opieki nad chorymi na DRP (<i>Enstone 2018</i>).....	31
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	32
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	33
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (<i>ZUS 2019</i>).....	33
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	35
Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ 2019</i>).....	35
Tabela 20. Podsumowanie badań RCT dotyczących immunoterapii badanych w leczeniu DRP.....	38
Tabela 21. Podsumowanie statusu rejestracyjnego w EMA i FDA immunoterapii możliwych do zastosowania w leczeniu DRP.....	39
Tabela 22. Schematy chemioterapii zalecane w leczeniu systemowym (<i>NCCN 2.2019</i>).....	46
Tabela 23. Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia DRP.....	57
Tabela 24. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca.....	65
Tabela 25. Opis ocenianej interwencji - charakterystyka produktu leczniczego <i>Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</i>	68

Tabela 26. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq.....	77
Tabela 27. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq.....	79
Tabela 28. Kryteria PICOS.....	84
Tabela 29. Jakość dowodów naukowych i kryteria rekomendacji uwzględnione w polskich wytycznych praktyki klinicznej (<i>Jassem 2018</i>).....	88
Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN (<i>NCCN 2.2019</i>).....	88
Tabela 31. Klasyfikacja siły dowodów naukowych wg Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party (<i>CCA 2017</i>).....	89
Tabela 32. Klasyfikacja siły rekomendacji wg Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party (<i>CCA 2017</i>).....	89
Tabela 33. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych wg ASCO (<i>ASCO 2014</i>).....	90
Tabela 34. Klasyfikacja siły rekomendacji wg ASCO (<i>ASCO 2014</i>).....	91
Tabela 35. Klasyfikacja jakości dowodów wg ASCO (<i>ASCO 2014</i>).....	91
Tabela 36. System klasyfikacji rekomendacji SIGN (<i>SIGN 2014</i>).....	92
Tabela 37. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń ESMO (<i>ESMO 2011</i>).....	92
Tabela 38. Opis komparatora – schematy z udziałem etopozydu.....	94
Tabela 39. Opis komparatora – schematy z udziałem karboplatyny.....	102
Tabela 40. Opis komparatora - schematy z udziałem cisplatyny.....	109
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) (<i>MZ 30/08/2019</i>).....	115
Tabela 42. Wnioskowany program lekowy: <i>LECZENIE DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA ATEZOLIZUMABEM (ICD-10 C 34)</i>	131

Spis Wykresów

Wykres 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).....	21
Wykres 2. Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia w badaniu TK litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm (<i>Krzakowski 2019</i>).....	24
Wykres 3. Zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).....	42
Wykres 4. Algorytm postępowania w DRP (<i>ESMO 2013</i>).....	51

Piśmiennictwo

- AHS 2012** Alberta Health Services. Algorithm for the Management of Small Cell Lung Cancer- Limited Stage. Effective Date: July, 2012.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-algorithm-sclc-ls.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- AHS 2012a** Alberta Health Services. Algorithm for the Management of Small Cell Lung Cancer- Extensive Stage. Effective Date: July, 2012.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-algorithm-sclc-es.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- AOTMiT 151/2019** Zlecenie MZ 151/2019. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 1200 mg, we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wskazanie: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2).
Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6169-151-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- AOTMiT 22/2018** Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/REK/RP_22_2018_Tecentriq.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.04.2019
- AOTMiT 23/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/SRP/U_10_67_180319_stanowisko_23_Tecentriq_w_ref.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.04.2019
- ASCO 2015** Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, Pietanza MC, Ramalingam SS, Turrisi AT 3rd, Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol.*

Dec 1;33(34):4106-11.

- AWA Tafinlar 2019** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.8.2019. Data ukończenia: 30.05.2019 r.
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/070/AWA/070_AWA_OT_4331_13_2019_Tafinalr_Mekinist_NDRP_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- AWA Tecentriq 2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach program lekowego: “Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.3.2018. Data ukończenia: 8 marca 2018 r.
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AWA/16_AWA_OT.4331.3.2018_Tecentriq_atezolizumab_2018.03.08_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- BCPHSA 2014** British Columbia Provincial Health Services Authority. Cancer Management Guidelines. Lung Cancer.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/lung/lung#Limited-Stage-Disease>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- CADTH 2019** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. CADTH Tecentriq for Small Cell Lung Cancer. Project Number: pCODR 10156.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.cadth.ca/tecentriq-small-cell-lung-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- CCA 2017** Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Summary of recommendations. Sydney, 18 August 2017.
Dostępne on-line pod adresem:
https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- CCA 2017a** Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin J, Ramchandar K, Darling G. Cancer Care Ontario. Guideline 7-13. Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-Line Chemotherapy. October 16, 2017.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/49411>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- Chorostowska-Wynimko 2017** Chorostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J, Dziadziuszko R, Fijuth J, Grodzki T, Jassem J, Krzakowski M, Longfort R, Marszałek A, Orłowski TM, Ramlau R, Roszkowski-Śliż K, Sęsiadek MM. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuca, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga Walki z Rakiem. Strategia Walki z Rakiem Płuca. Warszawa 2017.
Dostępne on-line pod adresem:

- https://ligawalkizrakiem.pl/images/content/Strategia%20Walki%20z%20Rakiem%20Pluca_FINAL.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- ChPL Carboplatin Pfizer 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer.
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- ChPL Cisplatin-Ebewe 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- ChPL Etoposid-Ebewe 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid - Ebewe.
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, zmieniona decyzją Komisji Europejskiej z dnia 3.09.2019 r.
Dostępna on-line pod adresem:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.09.2019
- De Lima2005** De Lima MJG, Khouri IF, Glisson BS. Small-Cell Lung Cancer. April 2, 2005.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancernetwork.com/articles/small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Warszawa 2009.
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowicz M, Nowak S, Falkiewicz B, Gryglewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Warszawa, listopad 2016.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.05.2019
- EMA 2016** European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016. EMA/CHMP/292464/2014
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.05.2019
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5

- Dostępne on-line pod adresem:
Data ostatniego dostępu: 15.05.2019
- Enstone 2018** Enstone A, Greaney M, Povsic M, Wyn R, Penrod JR, Yuan Y. The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(2):125-139.
- ESMO 2013** Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
- FDA 2019** FDA approves atezolizumab for extensive-stage small cell lung cancer.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 03.04.2019
- Gadgeel 2018** Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, Halmos B, Bonomi P, Stevenson J, Schneider B, Sukari A, Ventimiglia J, Chen W, Galasso C, Wozniak A, Boerner J, Kalemkerian GP. Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1393-1399.
- Hanrahan 2010** Hanrahan EO, Glisson B. Small Cell Carcinoma of the Lung. W: Stewart DJ. *Lung Cancer. Prevention, Management, and Emerging Therapies*. Humana Press, 2010: 395-434.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- HSE 2017** Department of Health. Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer. National Clinical Guideline No. 16. November 2017.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- ICD-10 2016** ICD-10 Version: 2016.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C34>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2019
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (December 2018).
Dostępne on-line pod adresem:
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/316539081/mms/unspecified>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2019
- Jassem 2018** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna*, Kraków; 2018: 800-813
- Ji 2015** Ji M, Liu Y, Li Q, Li X-D, Zhao W-Q, Zhang H, Zhang X, Jiang J-T, Wu C-P. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *J Transl Med*. 2015;13. doi:10.1186/s12967-014-0373-0.
- Kalemkerian 2017** Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):143-156.
- KE Tecentriq** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Tecentriq. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> Dokumenty

opublikowane w dniu 5 września 2019 roku. [Dostęp w dniu 26.09.2019]

- KRN 2019** Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne on-line pod adresem:
<http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- KRN 2019b** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia – Dane statystyczne. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34). Dostępne on-line pod adresem:
<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>.
Data ostatniego dostępu: 09.08.2019.
- Krzakowski 2007** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, Reinfuss M, Olszewski W, Ramlau R, Kowalski D, Konopa K, Jassem J, Jankowska R, Kozielski J, Wojtukiewicz M, Drosik K, Koralewski P. Small-cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 20017; 3(1): 1–7.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
- Kunikane 2019** Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). *Oncol Lett.* 2019;17(1):1320-1326.
- LCA 2016** LCA Lung Cancer Clinical Guidelines December 2013 (updated March 2016)
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/126517/lca-revised-lung-cancer-clinical-guidelines-december-2013-updated-march-2016-.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- Mitsuhashi 2018** Mitsuhashi A, Okuma Y, Zenke Y, Hosomi Y. Prognostic effects of osteoclast inhibitors in extensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases. *Mol Clin Oncol.* 2018 Nov;9(5):561-565.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 30/08/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
- NCCN 2.2019** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019-August 5, 2019.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) in combination with carboplatin and etoposide for 1L ES-SCLC. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-in-combination-with-carboplatin-and-etoposide-for-1l-es-sclc/>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2019
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia. Portal Statystyki NFZ.
Dostępne on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Data ostatniego dostępu: 15.05.2019

- NICE 2019** NICE Pathways. Treating small-cell lung cancer. Last updated: June 2019.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-index>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2019
- NICE 2019a** National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer ID1504. In development [GID-TA10400]. Expected publication date: 11 December 2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10400/documents>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- PBAC 2019** PBAC. July 2019 PBAC meeting.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/july-2019-pbac-meeting>
Data ostatniego dostępu: 13.05.2019
- PBAC 2019a** July 2019 PBAC Outcomes – 1st time decisions not to recommend.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-07/first-time-decisions-not-to-recommend-07-2019.pdf>
Data ostatniego dostępu: 23.09.2019 r.
- Pieniążek 2014** Pieniążek M, Radecka B, Wnęk-Rzeszut B, Drosik K. Small cell lung cancer — case report. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10 (3): 169–174.
- Polański 2018** Polański J, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, Janczak D, Rosińczuk J. Histological subtype of lung cancer affects acceptance of illness, severity of pain, and quality of life. *J Pain Res.* 2018;11:727-733.
- Reck 2016** Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, Pietanza MC, Wu YL, Zielinski C, Thomas M, Felip E, Gold K, Horn L, Aerts J, Nakagawa K, Lorigan P, Pieters A, Kong Sanchez T, Fairchild J, Spigel D. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3740-3748.
- Rossi 2012** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
- Rossi 2018** Rossi A, Tay R, Chiramel J, Prelaj A, Califano R. Current and future therapeutic approaches for the treatment of small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(5):473-486.
- SCA 2015** Saskatchewan Cancer Agency. Provincial Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines. March 12, 2011 (Updated on April 1, 2015).
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.saskcancer.ca/Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2004-2015>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- Sher 2008** Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):355-67.

- SIGN 2014** SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2019
- Steffens 2019** Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binnering A, Spring L, Jänicke M, Marschner N; TLK-Group (Tumour Registry Lung Cancer). Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer*. 2019;130:216-225.
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260.
- Tsoukalas 2018** Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, Tolia M, Tsapakidis K, Galanopoulos M, Lontos M, Kyrgias G. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations. *Ann Transl Med*. 2018;6(8):145.
- Waqar 2017** Waqar SN, Morgensztern D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC). *Pharmacol Ther*. 2017;180:16-23.
- ZUS 2019** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.
Dostępne on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- Zwitter 2018** Zwitter M. Toxicity and quality of life in published clinical trials for advanced lung cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3453-3459.